



**Djenisa Helene  
Ascensão Rocha**

**Estudos de síntese e transformação de cromonas e  
4-quinolonas**





**Djenisa Helene  
Ascensão Rocha**

## **Estudos de síntese e transformação de cromonas e 4-quinolonas**

Tese apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Doutora em Química, realizada sob a orientação científica do Professor Doutor Artur Manuel Soares Silva e Doutora Diana Cláudia Gouveia Alves Pinto, Professor Catedrático e Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

Apoio financeiro do POCTI no âmbito  
do III Quadro Comunitário de Apoio.

Apoio financeiro da FCT e do FSE no  
âmbito do III Quadro Comunitário de  
Apoio.





## **o júri**

Presidente

**Prof. Doutor Fernando Manuel dos Santos Ramos**  
Professor Catedrático, Universidade de Aveiro

**Prof. Doutor Carlos Alberto Mateus Afonso**  
Professor Catedrático, Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa

**Prof. Doutor Artur Manuel Soares Silva (Orientador)**  
Professor Catedrático, Universidade de Aveiro

**Doutora Maria Luísa Cardoso do Vale**  
Professora Auxiliar, Departamento de Química e Bioquímica, Universidade do Porto

**Doutora Clementina Maria Moreira dos Santos**  
Professora Adjunta, Escola Superior Agrária, Instituto Politécnico de Bragança

**Doutora Vera Lúcia Marques da Silva**  
Equiparada a Investigadora auxiliar, Departamento de Química, Universidade de Aveiro



## **agradecimentos**

À Doutora Diana Pinto, coorientadora desta dissertação queria agradecer-lhe a sua total disponibilidade, amizade, compreensão conhecimentos transmitidos e discussão durante toda a execução deste trabalho. Também queria agradecer-lhe pelo seu sentido de humor, confiança e positivismo que me transmitiu sempre.

Ao Professor Doutor Artur Silva, orientador desta dissertação, queria agradecer-lhe a valiosa orientação científica, apoio, incentivo e amizade transmitida ao longo do todo o trabalho desenvolvido

Ao Professor Doutor José Cavaleiro, Professor Catedrático do grupo de disciplinas de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Aveiro desejo agradecer a gentileza com que me recebeu na sua unidade de Investigação.

Ao Dr. Hilário Tavares e a Dra. Cristina Barros, pelo contributo prestado na obtenção dos espectros de RMN e de massa, respetivamente.

À Fundação para a Ciência e Tecnologia (FCT), pela atribuição de uma Bolsa de Doutoramento (SFRH/BD/68991/2010) que permitiu a realização deste trabalho e ao FSE pelo apoio financeiro no âmbito do III Quadro Comunitário de Apoio.

À Joana pela companhia, amizade, paciência e ajuda transmitida durante os vários momentos deste trabalho.

À Eduarda, a Diana e ao Nuno pelo apoio, amizade e pela disponibilidade sempre prestada ao longo deste tempo.

À Sara, Mafalda, Oualid, Hélio e aos outros colegas de laboratório, agradeço muito pela amizade, espírito de interajuda, pelos bons e maus momentos que tive o prazer de passar no laboratório de Química Orgânica do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

A todos os outros colegas que duma forma ou de outra contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho quer por uma palavra amiga, uma piada, companhia ao almoço e pela prontidão dispensada em todos os momentos o meu sincero agradecimento.

À ti Freddy pelo apoio, companheirismo, amizade, paciência, amor que tens transmitido nestes últimos anos, agradeço do fundo do meu coração. Aos sorrisos que conseguiste arrancar mesmo nas horas mais difíceis, ao incentivo e a tudo o que tens feito por nós, muito obrigada, não há palavras que possam agradecer.

Finalmente a minha mãe que apesar de estar longe é uma mulher fantástica que me transmite muita energia e força de vontade, bem como aos meus irmãos e ao meu pai.

**palavras-chave**

3-estirilflavonas, 5-benzo[*c*]xantonas, 4-quinolonas, 3-estiril-4-quinolonas, benzo[*c*]acridonas, furo[3,2-*c*]quinolinas, reação Heck, reação de Wittig, RMN.

**resumo**

Esta dissertação está dividida em duas partes. Na primeira parte reportam-se métodos de síntese de (*E*)-3-estirilflavonas e (*E*)/(*Z*)-2-aril-4-cloro-3-estiril-2*H*-cromenos e estudos de ciclização das (*E*)-3-estirilflavonas em 5-arilbenzo[*c*]xantonas. Na segunda parte desenvolveram-se novas rotas de síntese de (*E*)-2-aril-3-estiril-4-quinolonas e posterior transformação em 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridonas e 2,4-diarilfuro[3,2-*c*]quinolinas. Nesta parte estudou-se também a transformação de 2-aril-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos em (*E*)/(*Z*)-2-aril-4-cloro-3-estiril-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos.

A síntese de novos derivados de (*E*)-3-estirilflavonas, abordada na primeira parte desta dissertação, envolveu estudos de otimização da reação de bromação seguida de ciclização de 3-aril-1-(2-hidroxiaril)propano-1,3-dionas/3-aril-3-hidroxi-1-(2-hidroxiaril)prop-2-en-1-onas em 3-bromoflavonas e o desenvolvimento de uma nova rota de síntese de 3-metilflavonas. As 3-metilflavonas foram sujeitas a bromação e seguidamente transformadas em sais de fosfônio antes de serem utilizadas na síntese de (*E*)-3-estirilflavonas via reação de Wittig. As 3-bromoflavonas foram também usadas na síntese de (*E*)-3-estirilflavonas via reação de Heck. A síntese de novos derivados de (*E*)/(*Z*)-2-aril-4-cloro-3-estiril-2*H*-cromenos, via reação de Wittig, envolveu a síntese e formilação de flavanonas.

A última transformação reportada na primeira parte desta dissertação é a síntese de 5-arilbenzo[*c*]xantonas por reação de eletrociclização seguida de oxidação de (*E*)-3-estirilflavonas.

Na segunda parte desta dissertação são estudadas duas vias de síntese de 2-aryl-1-metil-4-quinolonas. A primeira via de síntese envolve a síntese de *N*-(2-acetilfenil)benzamidas, sua ciclização em 4-quinolonas seguida de metilação destas. A segunda via envolve a metilação e ciclização de *N*-(2-acetilfenil)benzamidas obtendo-se, num só passo, as 2-aryl-1-metil-4-quinolonas. Posterior iodação das 2-aryl-1-metil-4-quinolonas e subsequente reação de Heck das 2-aryl-3-iodo-1-metil-4-quinolonas com estirenos comerciais possibilitaram a síntese de (*E*)-2-aryl-3-estiril-1-metil-4-quinolonas. Estudos de eletrociclização seguidos de oxidação das (*E*)-2-aryl-3-estiril-1-metil-4-quinolonas utilizando uma lâmpada de UV de mercúrio de alta pressão possibilitou a síntese de 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridonas, enquanto que o aquecimento em refluxo de 1,2,4-triclorobenzeno deu origem a 2,4-diarilfuro[3,2-*c*]quinolinas.

Nesta segunda parte aborda-se também a síntese de 2-aryl-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos, a partir da formilação de 2-aryl-2,3-di-hidro-4-quinolonas e a sua transformação em (*E*)/(*Z*)-2-aryl-4-cloro-3-estiril-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos por reação de Wittig.

Todos os compostos sintetizados foram caracterizados por espectroscopia de ressonância magnética nuclear de próton e carbono <sup>13</sup>C, espectros bidimensionais de correlação heteronuclear (HMBC e HSQC) e, nalguns casos espectros de efeito nuclear Overhauser (NOESY). Os novos produtos foram igualmente caracterizados por espectrometria de massa e sempre que possível análise elementar ou espectrometria de massa de alta resolução.

**keywords**

3-styrylflavones, 5-benzo[*c*]xanthenes, 4-quinolones, 3-styryl-4-quinolones, benzo[*c*]acridones, furo[3,2-*c*]quinolines, Heck reaction, Wittig reaction, NMR

**Abstract**

This dissertation is organized in two parts. In the first part we report synthetic methods of (*E*)-3-styrylflavones and (*E*)/(*Z*)-2-aryl-4-chloro-3-styryl-2*H*-chromenes and studies on the cyclization of (*E*)-3-styrylflavones into 5-arylbenzo[*c*]xanthenes. In the second part new synthetic routes to (*E*)-2-aryl-3-styryl-4-quinolones followed by their transformation on 12-methyl-5-phenylbenzo[*c*]acridones and 2,4-diarylfuro[3,2-*c*]quinolines is reported. In this part we also discuss the synthesis of (*E*)/(*Z*)-2-aryl-4-chloro-3-styryl-1,2-di-hydroquinoline-1-carbaldehydes by transformation of 2-aryl-4-chloro-1,2-di-hydroquinoline-1,3-dicarbaldehydes.

The synthesis of new (*E*)-3-styrylflavones, reported herein for the first time, involved optimization conditions for the cyclization and oxidation processes of 3-aryl-1-(2-hydroxyaryl)propano-1,3-diones/3-aryl-3-hydroxy-1-(2-hydroxyaryl)prop-2-en-1-ones into 3-bromoflavones and the development of a new synthetic route to 3-methylflavones. Bromination of 3-methylflavones followed by transformation of the obtained 3-bromomethylflavones in the corresponding phosphonium salts before being used in the Wittig reaction to yield the (*E*)-3-styrylflavones was also studied. 3-Bromoflavones were also used to obtain (*E*)-3-styrylflavones by Heck reaction. The synthesis and formylation of flavanones allowed the new synthesis of (*E*)/(*Z*)-2-aryl-4-chloro-3-styryl-2*H*-chromene derivatives by Wittig reaction.

The last step described in the first part of this dissertation consist in the synthesis of 5-arylbenzo[*c*]xanthenes by electrocyclization followed by oxidation of some (*E*)-3-styrylflavones.

In the second part of this dissertation are reported two synthetic strategies for the preparation of 2-aryl-1-methyl-4-quinolones. The first one involves the synthesis of *N*-(2-acetylphenyl)benzamides followed by their cyclization into 4-quinolones and subsequent methylation. The second strategy involves the one-pot cyclization/methylation of *N*-(2-acetylphenyl)benzamides to yield the 2-aryl-1-methyl-4-quinolones. The iodination of 2-aryl-1-methyl-4-quinolones followed by the Heck reaction of the 2-aryl-3-iodo-1-methyl-4-quinolones with commercial styrenes afford the (*E*)-2-aryl-1-methyl-3-styryl-4-quinolones.

Electrocyclization and oxidation studies of (*E*)-2-aryl-1-methyl-3-styryl-4-quinolones afforded 12-methyl-5-phenylbenzo[*c*]acridones using a high pressure mercury UV lamp and 2,4-diarylfuro[3,2-*c*]quinolines by refluxing in 1,2,4-trichlorobenzene.

It is also reported the synthesis of 2-aryl-4-chloro-1,2-dihydroquinoline-1,3-dicarbaldehydes, obtained by formylation of 2-aryl-2,3-dihydro-4-quinolones and their transformation into (*E*)/(*Z*)-2-aryl-4-chloro-3-styryl-1,2-dihydroquinoline-1-carbaldehydes by a Wittig reaction.

All the synthesised compounds were characterised by proton and carbon <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy, 2D heteronuclear correlation (HMBC and HSQC) and of Overhauser nuclear effects (NOESY) spectra. As long as possible the mass spectrometry, elemental analyses and high resolution mass spectrometry were also carried out for the new compounds.



## Índice Geral

Agradecimentos .....	i
Resumo .....	iii
Abstract .....	v
Índice Geral .....	vii
Lista de Abreviaturas .....	xiii
Preâmbulo.....	xvii

## Parte A – Estudos de síntese de compostos heterocíclicos de oxigénio.....1

### Capítulo 1.A – Introdução .....3

1. Introdução.....	5
1.1. Flavonas, flavanonas.....	5
1.1.1. Atividade biológica.....	6
1.1.2. Métodos de síntese de flavonas, flavanonas.....	8
1.1.2.1. Síntese de flavonas.....	8
1.1.2.2. Síntese de flavanonas.....	12
1.2. Métodos de formilação.....	14
1.3. Métodos de bromação.....	18
1.4. 3-Estirilcromonas.....	18
1.4.1. Métodos de síntese de 3-estirilcromonas.....	19
1.5. Benzoxantonas.....	22
1.5.1. Atividade biológica de xantonas.....	24
1.5.2. Métodos de síntese de benzoxantonas.....	25
2. Nomenclatura e numeração usada nos compostos heterocíclicos de oxigénio sintetizados neste trabalho.....	29
2.1 Nomenclatura de intermediários sintéticos.....	29
2.2. Nomenclatura de derivados de flavonas, flavanonas e 2-aril-4-cloro-2 <i>H</i> -cromenos-3-carbaldeído.....	30
2.3. Nomenclatura de ( <i>E</i> )-3-(2-arilvinil)flavonas e de ( <i>E</i> )/( <i>Z</i> )-2-aril-3-(2-arilvinil)-4-cloro-2 <i>H</i> -cromenos.....	31

2.4. Nomenclatura de 5-arilbenzo[ <i>c</i> ]xantonas.....	31
<b>Capítulo 2.A – Síntese e caracterização estrutural de flavonas, flavanonas e cromenos.....</b>	<b>33</b>
1. Objetivos.....	35
2. Síntese.....	35
2.1. Síntese de 3-haloflavonas.....	35
2.2. Síntese de 3-metilflavonas.....	40
2.3. Síntese de derivados de 3-metilflavonas.....	46
2.4. Síntese de flavanonas e respectivos cromenos.....	48
3. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados.....	50
3.1. Aspectos gerais dos espectros de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C dos reagentes de partida.....	50
3.2. Caracterização estrutural de flavonas 3-substituídas.....	51
3.3. Caracterização estrutural de flavanonas e de 2-aril-4-cloro-2 <i>H</i> -cromeno-3-carbaldeídos.....	58
<b>Capítulo 3.A – Síntese e caracterização estrutural de (<i>E</i>)-3-estirilflavonas e (<i>E</i>)/(<i>Z</i>)-2-aril-4-cloro-3-estiril-2<i>H</i>-cromenos.....</b>	<b>63</b>
1. Objetivos.....	65
2. Síntese.....	65
2.1. Síntese de ( <i>E</i> )-3-estirilflavonas via reação de Heck.....	65
2.2. Síntese de ( <i>E</i> )-3-estirilflavonas via reação de Wittig.....	70
2.3. Síntese de ( <i>E</i> )/( <i>Z</i> )-2-aril-4-cloro-3-estiril-2 <i>H</i> -cromenos via reação de Wittig.....	75
3. Caracterização estrutural.....	78
3.1. Caracterização estrutural de ( <i>E</i> )-3-estirilflavonas.....	78
3.2. Caracterização estrutural de ( <i>E</i> )/( <i>Z</i> )-2-aril-4-cloro-3-estiril-2 <i>H</i> -cromenos.....	89
<b>Capítulo 4.A – Síntese e caracterização estrutural das 5-arilbenzo[<i>c</i>]xantonas.....</b>	<b>101</b>
1. Objetivo.....	103
2. Eletrociclicização/oxidação de ( <i>E</i> )-3-estirilflavonas em 5-arilbenzo[ <i>c</i> ]xantonas.....	103
3. Caracterização estrutural de 5-arilbenzo[ <i>c</i> ]xantonas.....	108
<b>Capítulo 5.A – Conclusões e considerações finais.....</b>	<b>117</b>
Conclusões e considerações finais.....	119

---

<b>Capítulo 6A.- Procedimento experimental.....</b>	<b>121</b>
1. Procedimento experimental.....	123
1.1. Síntese de benzoatos de 2-acetilfenilo.....	124
1.2. Síntese de 3-aryl-1-(2-hidroxiaryl)propano-1,3-dionas/3-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxiaryl)prop-2-en-1-onas.....	128
1.3. Síntese de inonas.....	132
1.4. Síntese de 3-iodoflavonas e derivados.....	133
1.5. Síntese de 3-bromoflavonas.....	134
1.6. Síntese de benzoatos de 2-propionilfenilo.....	138
1.7. Síntese de 1-(2-hidroxifenil)-2-metil-3-fenilpropano-1,3-dionas.....	139
1.8. Síntese de 3-metilflavonas.....	140
1.9. Síntese de 3-bromometilflavonas.....	144
1.10. Síntese brometos de (flavon-3-ilmetil)trifenilfosfônio.....	147
1.11. Síntese de 2'-hidroxicalconas.....	149
1.12. Síntese de flavanonas.....	150
1.13. Síntese de 2-aryl-4-cloro-2 <i>H</i> -cromeno-3-carbaldeídos.....	151
1.14. Síntese de ( <i>E</i> )-3-estirilflavonas.....	153
1.14.1. Por reação de Wittig.....	153
1.14.2. Por reação de Heck.....	153
1.15. Síntese de ( <i>Z</i> )/( <i>E</i> )-2-aryl-4-cloro-3-estiril-2 <i>H</i> -cromenos.....	164
1.16. Síntese de 5-arylbenzo[ <i>c</i> ]xantonas.....	173
<b>Capítulo 7.A - Bibliografia.....</b>	<b>181</b>
Bibliografia.....	183
 <b>Parte B - Estudos de síntese de compostos heterocíclicos de nitrogênio.....</b>	 <b>195</b>
 <b>Capítulo 1.B – Introdução .....</b>	 <b>197</b>
1. Introdução.....	199
1.1. 4-Quinolonas, quinolinas e 2-aryl-4-quinolonas.....	199
1.1.1. Atividade biológica de 4-quinolonas, quinolinas e 2-aryl-4-quinolonas.....	200

---

1.1.2. Métodos de síntese de 4-quinolonas, 2-aril-4-quinolonas e quinolinas..	203
1.2. 3-Formil-4-quinolonas.....	208
1.3. 3-Estiril-4-quinolonas e 3-estirilquinolinas.....	211
1.4. Acridonas e benzo[ <i>c</i> ]acridonas.....	213
1.5. Furo[3,2- <i>c</i> ]quinolinas.....	221
2. Nomenclatura e numeração usada nos compostos heterocíclicos de nitrogénio sintetizados neste trabalho.....	225
2.1. Nomenclatura de intermediários sintéticos.....	225
2.2 Nomenclatura de quinolinas, derivados de 2-arilquinolin-4(1 <i>H</i> )-onas e 2-aril-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos.....	225
2.3. Nomenclatura de ( <i>E</i> )/( <i>Z</i> )-2-aril-3-(2-arilvinil)-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeído e ( <i>E</i> )/( <i>Z</i> )-2-aril-3-(2-arilvinil)-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i> )-onas.....	226
2.4. Nomenclatura de 4-aril-2-fenilfuro[3,2- <i>c</i> ]quinolinas.....	227
2.5. Nomenclatura de 5-fenil-12-metilbenzo[ <i>c</i> ]acridonas.....	228
<b>Capítulo 2.B – Síntese e caracterização estrutural de 2-aril-4-quinolonas e 2-aril-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos.....</b>	<b>229</b>
1. Objetivos.....	231
2. Síntese.....	231
2.1. Síntese de 2-aril-4-quinolonas.....	231
2.2. Síntese de 2-aril-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos.....	236
3. Caracterização estrutural .....	238
3.1. Caracterização estrutural de <i>N</i> -(2-acetilfenil)benzamidás e aspetos gerais dos espectros de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C de 2'-aminocalconas e de 2-aril-2,3-di-hidro-4-quinolonas.....	238
3.2. Caracterização estrutural de 2-aril-4-quinolonas.....	242
3.3. Caracterização estrutural de 2-aril-4-metoxiquinolinas.....	248
3.4. Caracterização estrutural de 2-aril-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos e do 4-cloro-2-(4-metoxifenil)quinolina-3-carbaldeído.....	252
<b>Capítulo 3.B – Síntese e caracterização estrutural de 2-aril-3-estiril-4-quinolonas e 2-aril-4-cloro-3-estiril-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos.....</b>	<b>257</b>
1. Objetivos.....	259
2. Síntese.....	259

---

2.1. Síntese de 2- <i>aryl</i> -3- <i>estiril</i> -4-quinolonas.....	259
2.2. Síntese de ( <i>E</i> )/( <i>Z</i> )-2- <i>aryl</i> -4-cloro-3- <i>estiril</i> -1,2-di-hidroquinolin-1-carbaldeídos....	260
3. Caracterização estrutural.....	263
3.1. Caracterização estrutural de ( <i>E</i> )/( <i>Z</i> )-2- <i>aryl</i> -3- <i>estiril</i> -1-metil-4-quinolonas e da ( <i>E</i> )-2- <i>fenil</i> -3-(2- <i>fenilvinil</i> )quinolin-4(1 <i>H</i> )-ona.....	263
3.2. Caracterização estrutural de ( <i>E</i> )-2- <i>aryl</i> -4-cloro-3- <i>estiril</i> -1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos.....	271
<b>Capítulo 4.B – Síntese e caracterização estrutural de 5-<i>fenil</i>-12-metilbenzo[<i>c</i>]acridona e 2,4-diarilfuro[3,2-<i>c</i>]quinolinas.....</b>	<b>279</b>
1. Objetivo.....	281
2. Síntese de 5- <i>fenil</i> -12-metilbenzo[ <i>c</i> ]acridonas e de 2,4-diarilfuro[3,2- <i>c</i> ]quinolinas.....	281
3. Caracterização estrutural.....	283
3.1. Caracterização estrutural de 2,4-diarilfuro[3,2- <i>c</i> ]quinolinas .....	283
3.2. Caracterização estrutural de 5- <i>fenil</i> -12-metilbenzo[ <i>c</i> ]acridonas .....	287
<b>Capítulo 5.B – Conclusões e considerações finais.....</b>	<b>293</b>
Conclusões e considerações finais.....	295
<b>Capítulo 6.B – Procedimento experimental.....</b>	<b>297</b>
1. Procedimento experimental.....	299
1.1. Síntese de <i>N</i> -(2-acetilfenil)benzamidas.....	299
1.2. Síntese de 2- <i>aryl</i> -4-quinolonas.....	300
1.3. Síntese de 2- <i>aryl</i> -3-iodo-4-quinolonas.....	302
1.4. Síntese de 2- <i>aryl</i> -1-metil-4-quinolonas.....	303
1.5. Síntese de 2- <i>aryl</i> -3-iodo-1-metil-4-quinolonas .....	307
1.6. Síntese de 2'-aminocalconas.....	308
1.7. Síntese de 2- <i>aryl</i> -2,3-di-hidro-4-quinolonas.....	309
1.8. Síntese de 2- <i>aryl</i> -4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeído.....	310
1.9. Síntese de ( <i>E</i> )-2- <i>aryl</i> -3- <i>estiril</i> -1-metil-4-quinolonas.....	312
1.10. Síntese da ( <i>E</i> )-2- <i>fenil</i> -3-(2- <i>fenilvinil</i> )quinolin-4(1 <i>H</i> )-ona.....	314
1.11. Síntese de ( <i>E</i> )-2- <i>aryl</i> -4-cloro-3- <i>estiril</i> -1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos.....	315
1.12. Síntese de 5- <i>fenil</i> -12-metilbenzo[ <i>c</i> ]acridonas.....	319
1.13. Síntese de 4- <i>aryl</i> -2- <i>fenilfuro</i> [3,2- <i>c</i> ]quinolinas.....	321

---

<b>Capítulo 7B - Bibliografia.....</b>	<b>323</b>
Bibliografia.....	325

**Lista de abreviaturas e símbolos**

AIBN – 2,2-Azobisisobutironitrilo

Ar – Arilo

Bu – Butilo

CAN – Nitrato de cério(IV) e amônio

conc. – Concentrado

d – Duplete

DABCO – 1,4-Diazobisciclo[2,2,2]octano

DBU – 1,8-Diazabicycloundec-7-eno

DCC – *N,N*-Diciclo-hexilcarbodiimida

DCE – Dicloroetano

dd – Duplo duplete

ddd – Duplo, duplete de duplete

DDQ – 2,3-Diciano-5,6-dicloro-1,4-benzoquinona

$\delta$  – Desvio químico em relação ao tetrametilsilano (em ppm)

$\Delta\delta$  – Diferença de desvio químico (em ppm)

DIAD – Diisopropilazodicarboxilato

DMAP – Dimetilaminopiridina

DMF – *N,N*-Dimetilformamida

DMSO – Dimetilsulfóxido

DME – Éter dimetilo

EI – Impacto eletrônico (*Electron impact*)

EM – Espectrometria de massa

equiv – Equivalente molar

ESI – Ionização por electrospray (*Electrospray Ionization*)

HMBC – Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional em RMN (*Heteronuclear Multiple Bond Coherence*)

HMPTA –Hexametilfosforotriamida

HMTA – Hexametenetetramida

HSQC – Correlação espectroscópica heteronuclear bidimensional em RMN (*Heteronuclear Single Quantum Coherence*)

Int. rel. – Intensidade relativa

IUPAC – União Internacional de Química Pura e Aplicada (*International Union of Pure and Applied Chemistry*)

*J* – Constante de acoplamento

LiHMDS – Bis(trimetilsililo)amida de lítio

m – Multiplete

min. – Minuto

*m/z* – Relação massa/carga

MW – Micro-ondas

NBS – *N*-Bromosuccinimida

NMP – *N*-metil-2-pirrolidona

NOESY – Espectroscopia de efeito nuclear de Overhauser (*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy*)

OAc – Acetato

p.f. – Ponto de fusão

pg. – Página

PPA – Propanolamina fenilo

ppm – Partes por milhão

4-ppy – 4-Pirrolidinopiridina

PTB – Tribrometo de piridínio

PTT – Tribrometo de feniltrimetilamónio

RMN de  $^1\text{H}$  – Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de protão

RMN de  $^{13}\text{C}$  – Espectroscopia de ressonância magnética nuclear de carbono 13

r.p. – Reagente de partida

t – Tripleto

t.a. – Temperatura ambiente

TBAB – Brometo de tetrabutilamónio

TBAF – Fluoreto de tetrabutilamónio

TCB – 1,2,4-Triclorobenzeno

TEA – Trietanolamina

TFA – Ácido trifluoroacético

tlc – Cromatografia de camada fina

THF – Tetra-hidrofurano



TMS – Tetrametilsilano

TPP – Trifenilfosfina

TTN – Trinitrato de tálio(III)

UV – Ultravioleta

Vest.- Vestígios



## Preâmbulo

Esta dissertação encontra-se organizada em duas partes:

- na primeira (Parte A) discute-se a síntese de compostos heterocíclicos contendo um anel pirano na sua estrutura, tais como flavonas, flavanonas, cromenos, 3-estirilcromenos, 3-estirilflavonas e benzo[c]xantonas;
- na segunda (Parte B) aborda-se a síntese de compostos heterocíclicos contendo um anel do tipo piperidina na sua estrutura, tais como benzamidas, 4-quinolonas, 3-estiril-4-quinolonas, benzo[c]acridonas e furo[3,2-c]quinolinas.

Em ambas as partes será feita uma breve introdução sobre cada família de compostos descrevendo a sua ocorrência natural, atividade biológica e métodos de síntese mais genéricos e/ou recentes. Seguidamente discutem-se os métodos de síntese utilizados neste trabalho, os resultados obtidos e a caracterização estrutural por RMN de todos os compostos obtidos. Por fim, apresentar-se-ão as conclusões e os procedimentos experimentais.

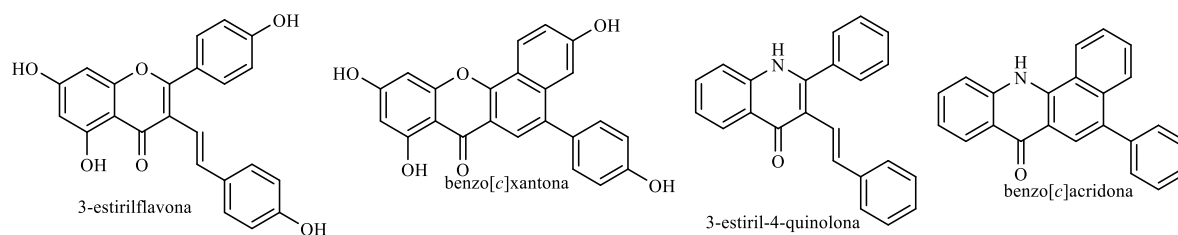
A numeração dos compostos é independente em cada parte, ou seja, tanto na parte A como na parte B começa-se por identificar o primeiro composto com o número 1.

O mesmo sucede com a bibliografia, tabelas, figuras e esquemas iniciando-se a numeração em 1 em cada parte.

Todos os nomes científicos das espécies de plantas estão de acordo com o nome atualmente aceite e verificada na base de dados: “the plant list” ([www.theplantlist.org](http://www.theplantlist.org)).

## Objetivo geral do trabalho

Atendendo aos exemplos de derivados de cromonas obtidos no nosso grupo de investigação e para os quais já foram demonstradas atividades importantes, o objetivo principal desta dissertação consiste na síntese de 3-estirilflavonas e benzo[c]xantonas contendo grupos hidroxilo para posterior avaliação da sua atividade anti-inflamatória (Figura 1). Por outro lado idealizou-se a síntese dos aza-análogos, 3-estiril-4-quinolonas e benzo[c]acridonas (Figura 1) tendo em conta o vasto número de exemplos de derivados de 4-quinolonas e acridonas descritos na literatura como potenciais fármacos.



**Figura 1.** Estruturas de compostos alvo desta dissertação

Estudos teóricos feitos a partir do site “<http://www.molinspiration.com/>” demonstraram que nenhuma dessas moléculas apresenta violações à regra de Lipinski (Tabela 1). O que pode ser indicativo de potencial aplicação farmacológica.

São os sucessos e/ou insucessos para atingir estes objetivos que se descrevem em seguida.

**Tabela 1.** Tabela de resultados teóricos da regra de Lipinski obtidos a partir do site “<http://www.molinspiration.com/>”

	Log <i>P</i>	<i>n</i> -ROTB	<i>n</i> -ON	<i>n</i> -OHNH	<i>n</i> - violações	TPSA
3-Estirilflavona	4,29	3	6	4	0	111,12
Benzo[c]xantona	4,68	1	6	4	0	111,12
3-Estiril-4- quinolona	4,85	3	2	1	0	32,86
Benzo[c]acridona	4,66	1	2	1	0	32,86

Log *P* - coeficiente de partição octanol/água; *n*-ROTB – número de ligações que podem rodar; *n*-ON - número de aceitadores de hidrogénio; *n*-OHNH- número possível de ligações de hidrogénio; *n*-violações - número de violações da regra; TPSA - área de superfície polar (Å)

# PARTE A

Estudos de síntese de compostos  
heterocíclicos de oxigénio



# Capítulo 1.A

## **Introdução**





## 1. Introdução

As flavonas e as flavanonas, precursores importantes usados neste trabalho, são duas classes de compostos pertencentes a uma grande família de compostos naturais, os flavonoides. Estes compostos contêm um anel benzo- $\gamma$ -pirano e estão amplamente distribuídos na natureza. Os flavonoides são metabolitos secundários muito importantes devido às suas funções e atividades biológicas.<sup>1</sup>

As flavonas usadas neste trabalho apresentam substituintes específicos no carbono C-3 de modo a permitir o tipo de transformações pretendidas. As 3-bromo, 3-iodo e 3-metilflavonas foram usadas na síntese de novos derivados de 3-estirilflavonas.<sup>§</sup> Estas últimas foram transformadas em benzo[*c*]xantonas. As flavanonas foram utilizadas na síntese de derivados de cromenos, e posteriormente transformadas em 4-cloro-3-estirilcromenos.

### 1.1. *Flavonas e flavanonas*

As flavonas e as flavanonas são compostos polifenólicos que ocorrem abundantemente no reino vegetal. O termo flavona foi usado pela primeira vez em 1895 por Von Kostanecki e Tambor, os primeiros cientistas a estudar a estrutura destes compostos.<sup>2,3</sup> As flavonas podem ser encontradas em todas as partes das plantas tais como folhas, casca da árvore, caule, flores, frutos, sementes e raiz.<sup>2</sup>

As flavanonas constituem aproximadamente 95% dos flavonoides encontrados em frutos, como os citrinos, mas também podem ser encontradas em menor quantidade em algumas plantas medicinal como por exemplo a *Mentha piperita* L., vinho tinto e tomates.<sup>3</sup>

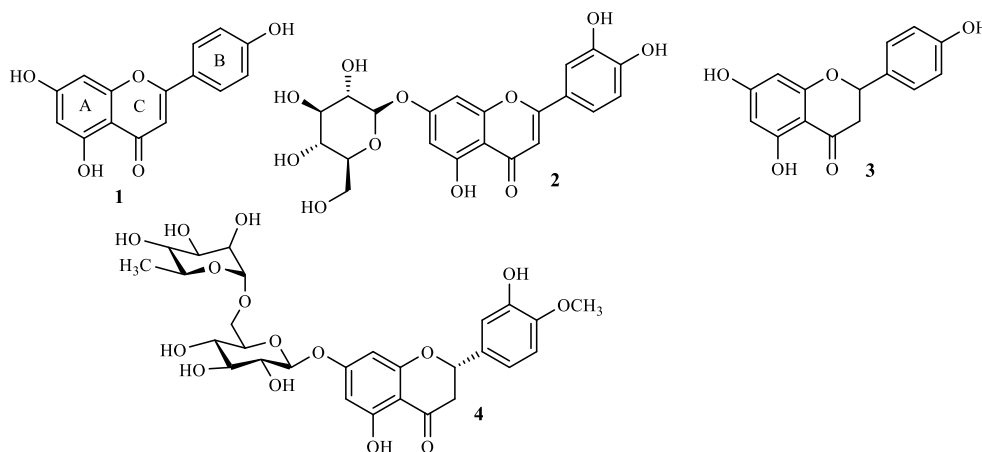
As flavonas e as flavanonas naturais apresentam vários tipos de substituintes por exemplo grupos hidroxilo, metoxilo, isoprenilo, mas as estruturas mais comuns são as *O*-e/ ou *C*-glicosiladas.<sup>3,4</sup> Ambos os compostos possuem 15 átomos de carbono no seu esqueleto, a diferença é que na flavanona o anel heterocíclico C é insaturado nas posições C2=C3.

Como exemplo de flavonas naturais podem referir-se a 5,7,4'-tri-hidroxiflavona **1** (apigenina) e a 7-*O*-glucosil-luteolina **2**, largamente distribuídas no reino vegetal e em

---

<sup>§</sup> A designação 3-estirilflavona é usada algumas vezes ao longo deste texto contudo o nome aceite pela IUPAC seria 3-(2-irilvinil)flavona

várias famílias de plantas (ex. briófitas e pteridófitas).<sup>2</sup> Como exemplo de flavanonas naturais podem referir-se a naringenina **3** (5,7,4'-tri-hidroxi-flavanona), uma das agliconas\*\* mais comuns, e a hesperidina **4**, uma flavanona com um resíduo de dissacarídeo (rutinose) (Figura 1).<sup>3,4</sup>



**Figura 1.** Flavonas e flavanonas naturais

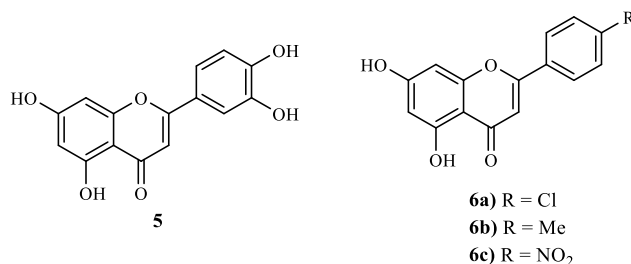
### 1.1.1. Atividade biológica

Alguns estudos epidemiológicos sugerem que uma dieta rica em flavonoides, incluindo as flavonas e as flavanonas, pode estar relacionada com a redução de risco de contração de determinadas doenças (ex. cancro) devido às suas propriedades antioxidantes.<sup>2, 5</sup>

As flavonas desempenham importantes funções na bioquímica, fisiologia e ecologia das plantas, bem como na saúde e nutrição humana. Derivados naturais e sintéticos deste tipo de compostos apresentam um largo espectro de propriedades biológicas, tais como atividade antioxidante<sup>6</sup>, ansiolítica<sup>7</sup>, anti-inflamatória<sup>8</sup>, anti-microbiana<sup>9</sup>, anti-cancerígena<sup>10</sup> e analgésica.<sup>2, 11</sup>

A luteolina **5**, composto largamente distribuído no reino vegetal, apresenta atividade antioxidante, anti-inflamatória e quimiopreventiva.<sup>12</sup> Algumas flavonas sintéticas, como por exemplo as 5,7-di-hidroxi-flavonas **6a-c** podem ser potenciais agentes anti-inflamatórios (Figura 2).<sup>6f, 13</sup>

\*\*Designação geral do núcleo que não apresenta unidades de sacarídeos

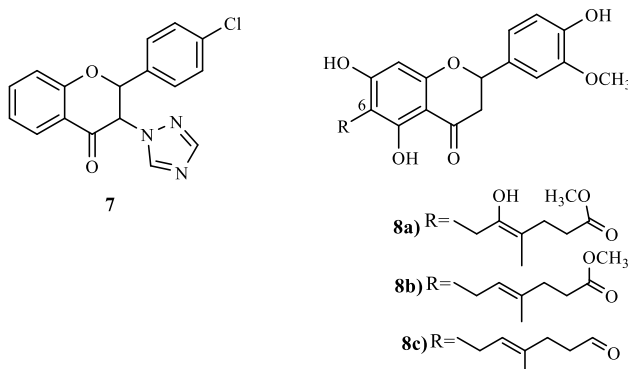


**Figura 2.** Estrutura de flavonas biologicamente ativas

Tais como as flavonas, as flavanonas também apresentam importantes propriedades biológicas, como a atividade antioxidante,<sup>6a</sup> anti-inflamatória e proteção contra doenças cardiovasculares.<sup>14</sup>

Há dois anos atrás foi reportada a síntese de 3-(1,2,4-triazol-1-il)flavanonas, das quais o derivado 4-clorado **7** demonstrou possuir atividade antifúngica contra as estirpes do género *Candida* e *Saccharomyces*.<sup>15</sup>

Também foi reportado o isolamento em frutos de *Paulownia tomentosa Steud.*, de flavanonas contendo um grupo geranilo ligado ao carbono C-6, algumas das quais **8a-c** demonstraram possuir promissora atividade antibacteriana (Figura 3).<sup>16</sup>

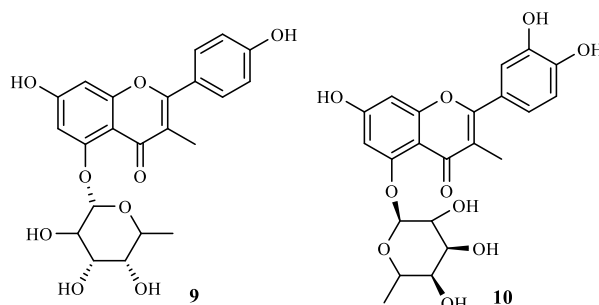


**Figura 3.** Estruturas de flavanonas com atividade biológica

A constante procura de compostos com potenciais atividades biológicas bem como as limitações existentes nos produtos naturais com atividade biológica têm levado à síntese de alguns compostos com modificações no núcleo base.

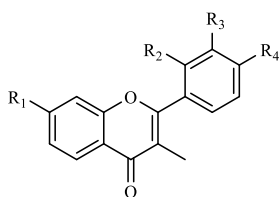
As 3-metilflavonas são compostos escassos na natureza, sendo conhecidos dois derivados naturais isolados da planta *Eugenia kurzii Duthie* (sinónimo de *Eugenia kurzii*); os quais são denominados como 3-metil-5-*O*-ramnosilapigenina **9**, 3-metil-5-*O*-ramnosil-luteolina **10** (Figura 4).<sup>17</sup>

Mais recentemente, o nosso grupo sintetizou a 3-metil-luteolina,<sup>18</sup> a qual demonstrou também possuir potencial efeito na prevenção de oxidação de lipoproteínas de baixa densidade.<sup>19</sup>



**Figura 4.** Estrutura de 3-metilflavonas naturais

Alguns anos depois foi publicado outro trabalho sobre a síntese de 3-metilflavonas **11a-c** com diferentes substituintes nos anéis A e B, as quais demonstraram possuir atividade antioxidante comparável à do ácido ascórbico e atividade antibacteriana contra bactérias Gram positivas (Figura 5).<sup>20</sup>



**11a)**  $R^1 = OH, R^2 = R^3 = H, R^4 = N(CH_3)_2$

**11b)**  $R^1 = OCH_3, R^2 = R^3 = H, R^4 = Cl$

**11c)**  $R^1 = R^2 = R^3 = H, R^4 = Cl$

**Figura 5.** Estrutura de 3-metilflavonas sintéticas

## 1.1.2. Métodos de síntese de flavonas e flavanonas

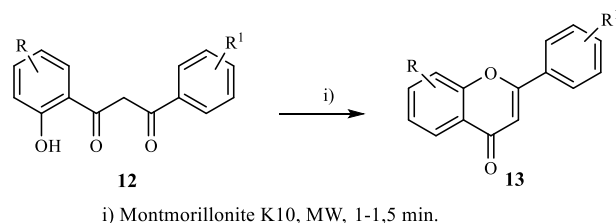
### 1.1.2.1. Síntese de flavonas

Durante os últimos anos têm sido descritos vários métodos de síntese de flavonas. Alguns destes métodos podem ser considerados métodos clássicos de síntese de flavonas como por exemplo o método de Baker-Venkataraman, condensação aldólica/ciclização oxidativa e a reação de Wittig.<sup>††</sup>

A utilização de radiação micro-ondas na preparação de diversos compostos orgânicos é uma mais-valia para uma síntese mais rápida e mais amiga do meio ambiente.

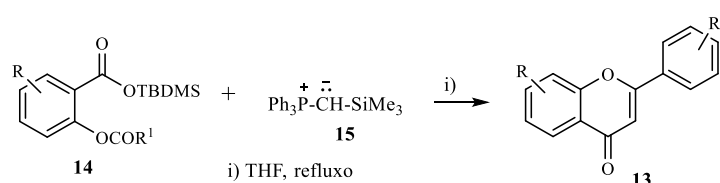
<sup>††</sup> Estes métodos foram aplicados com sucesso usando variados padrões de substituição, por isso nos esquemas indicam-se genericamente grupos R e R<sup>1</sup>

Este modo, a aplicação desta fonte de energia também foi aplicada com sucesso na síntese de flavonas **13**. É um método rápido e simples de ciclização desidratativa de  $\beta$ -dicetonas **12** na presença de Montmorillonite K10 sob irradiação com micro-ondas (Esquema 1).<sup>21</sup>



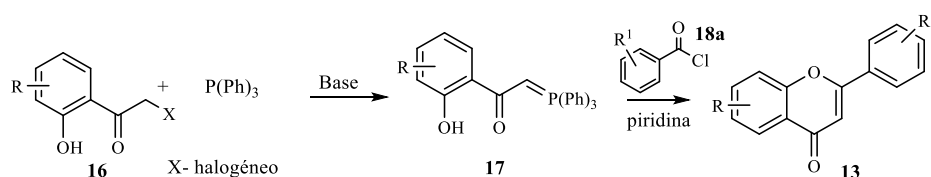
Esquema 1

Uma variante da reação de Wittig para a síntese de flavonas foi descrita por Kumar e Bodas<sup>22</sup> que consiste na reação entre o composto **15** e um diéster **14** (Esquema 2).



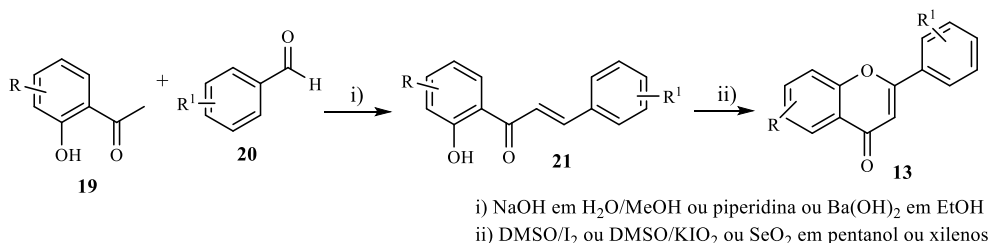
Esquema 2

A reação de Wittig consiste numa condensação de um ileto de fósforo com um aldeído ou uma cetona, originando uma olefina e o óxido de fosfina correspondente. A síntese de flavonas envolvendo a reação de Wittig, iniciou-se com uma substituição bimolecular entre 2-halo-2'-hidroxiacetofenonas **16** e trifetilfosfina seguida de adição de base para formar o reagente de Wittig **17**. A reação deste ileto com cloretos de benzoílo **18a** em presença de piridina origina as flavonas correspondentes **13** (Esquema 3).<sup>23</sup>



Esquema 3

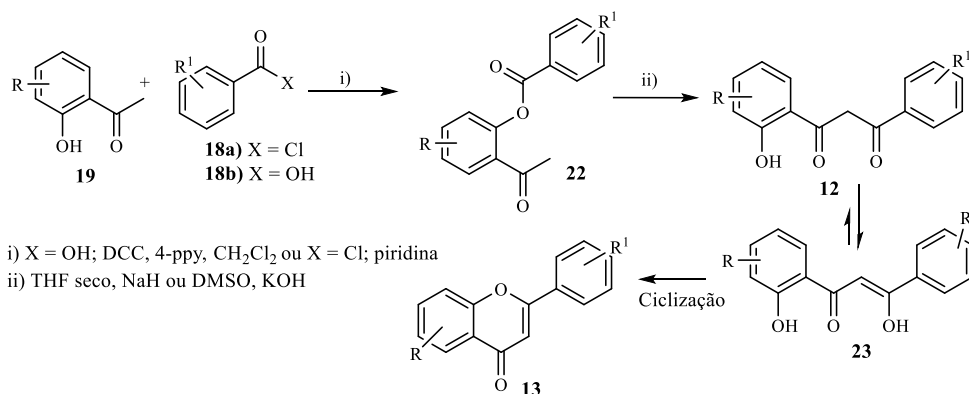
As 2'-hidroxicalconas **21** são obtidas por condensação aldólica de benzaldeídos **20** com 2'-hidroxiacetofenonas **19** em meio básico. A ciclização oxidativa de 2'-hidroxicalconas com uma quantidade catalítica de iodo ou iodado de potássio em DMSO ou dióxido de selênio origina as flavonas pretendidas **13** (Esquema 4)<sup>24</sup>



**Esquema 4**

O método de Baker-Venkataraman consiste na esterificação de 2'-hidroxiacetofenonas seguida do rearranjo de Baker-Venkataraman do grupo aroilo dos ésteres formados e posterior ciclização da β-dicetona para a obtenção da flavona (Esquema 5).

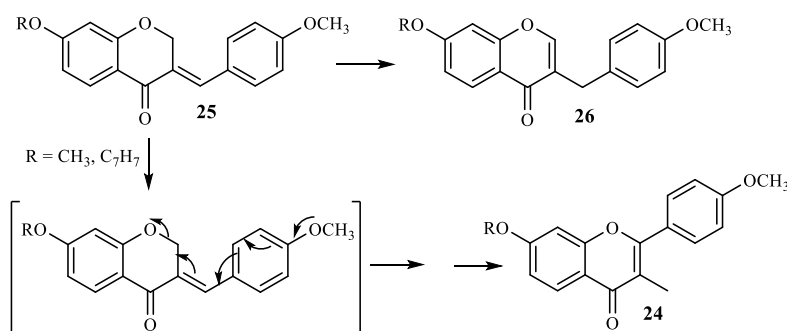
Geralmente, são utilizados dois procedimentos diferentes para sintetizar os benzoatos de 2-acetilfenilo **22**, que consistem no tratamento de 2'-hidroxiacetofenonas **19** com derivados de ácido benzóico **18b** na presença de *N,N*-diciclo-hexilcarbodiimida e 4-pirrolidinopiridina ou com cloretos de benzoílo **18a**. O rearranjo de Baker-Venkataraman dos benzoatos de 2-acetilfenilo **22** em meio fortemente básico origina as β-dicetonas **12/23** (mistura tautomérica). As condições descritas para a ciclização da β-dicetona em flavona **13** consistem em utilizar meio ácido ou alcalino, aquecimento em DMSO usando iodo ou ácido *p*-toluenossulfônico como catalisadores (Esquema 5).<sup>25, 26</sup>



**Esquema 5**

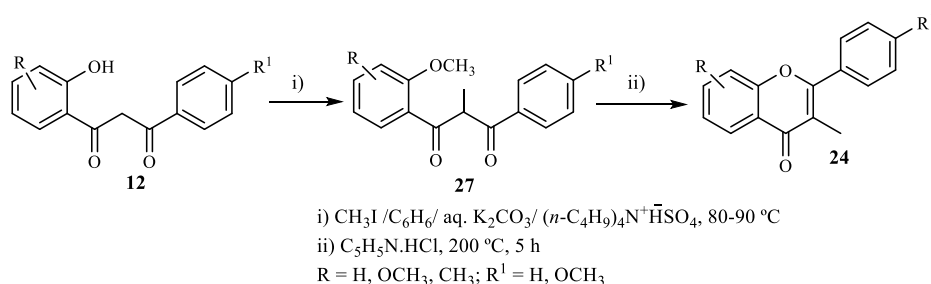
Numa breve revisão bibliográfica sobre os métodos mais conhecidos para a síntese de 3-metilflavonas encontrou-se um método menos genérico em que a síntese de 3-metilflavonas **24** é realizada a partir da isomerização de 3-benzilidenocromonas descrita por Jain *et al.*<sup>27</sup> As 3-benzilidenocromonas **25** com substituintes metoxilo ou benziloxilo na posição 7 e metoxilo na posição 4' originam, por tratamento com base, 3-benzilcromonas

**26** (Esquema 6). As 3-metilflavonas **24** são obtidas como produtos secundários, segundo os autores via deslocalização de elétrons favorecida pela presença do grupo 4'-metoxilo.



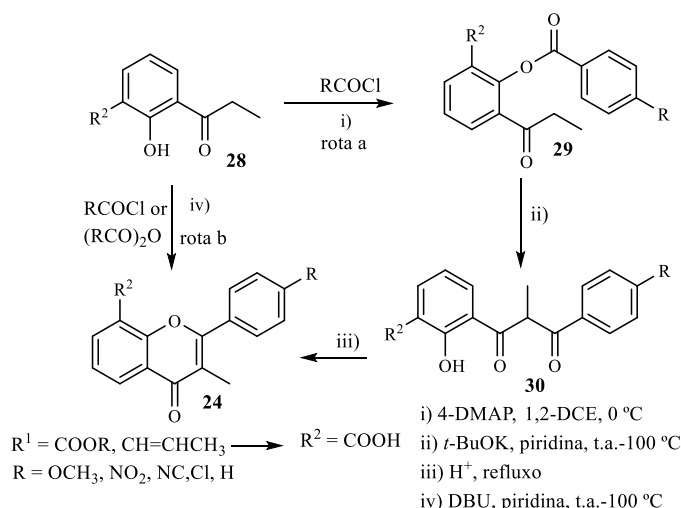
**Esquema 6**

Makrandi e Kumari descreveram em 1991,<sup>28</sup> a síntese de 3-metilflavonas a partir de derivados de 3-aryl-1-(2-metoxiaril)-2-metilpropano-1,3-dionas **27**. O primeiro passo da reação envolve a C-metilação do carbono 2 das β-dicetonas **12** produzindo o composto **27**. Neste processo de metilação ocorre também a metilação do grupo hidroxilo, mas no processo seguinte é efetuada simultaneamente a desmetilação do grupo *orto*-metoxilo e a ciclodesidratação, obtendo-se as 3-metilflavonas pretendidas (Esquema 7).



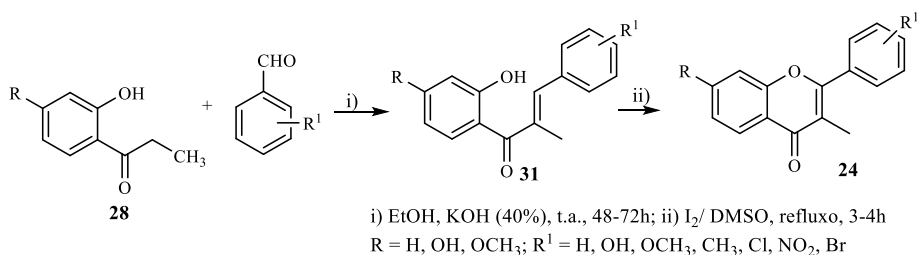
**Esquema 7**

Outro exemplo é a síntese descrita por Riva *et al.*<sup>29</sup> em 1997. A primeira rota sintética estabelecida pelos autores (Esquema 8, rota a) consiste na conversão das 2'-hidroxipropiofenonas **28** nos benzoatos de acetilo correspondentes **29** seguida do rearranjo de Baker-Venkatarman nas β-dicetonas **30** e posterior ciclização em 3-metilflavonas **24**. Com o objetivo de diminuir o tempo total gasto neste procedimento os autores efetuaram a síntese direta de 3-metilflavonas **24** a partir de 2'-hidroxipropiofenonas **28** e cloretos de benzoilo ou respectivos anidridos, na presença de DBU (Esquema 8, rota b). As 3-metilflavonas foram obtidas num só passo em rendimentos moderados (30-55 %).



**Esquema 8**

Um método de síntese publicado há alguns anos atrás descreve a síntese de 3-metilflavonas **24** por ciclização oxidativa de  $\alpha$ -metil-2'-hidroxicalconas **31** (Esquema 9).<sup>20</sup>



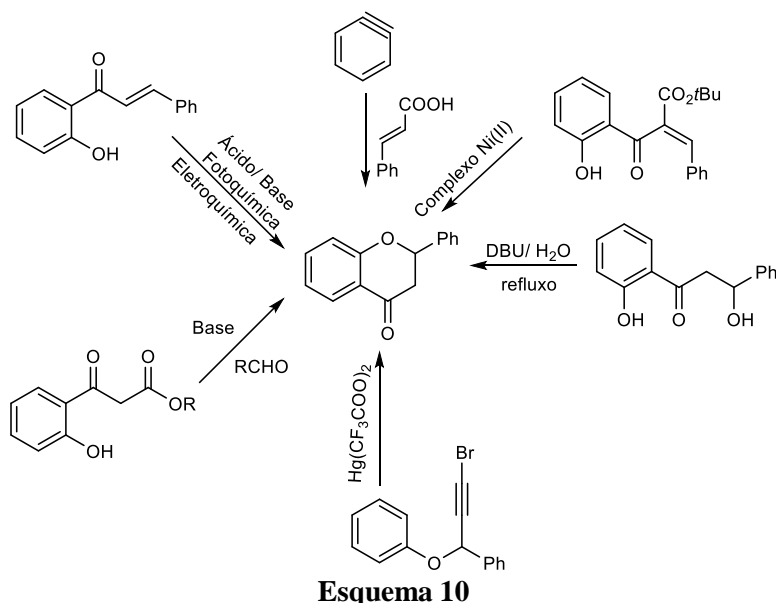
**Esquema 9**

### 1.1.2.2. Síntese de flavanonas

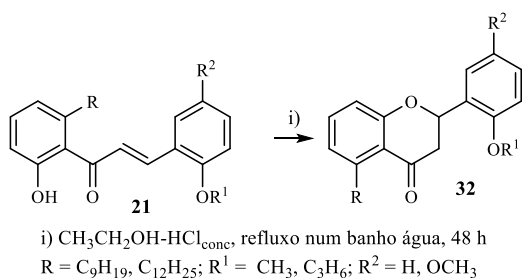
A síntese das flavanonas está bem descrita na literatura (Esquema 10), sendo que dos vários métodos descritos o mais comum consiste na condensação de Claisen-Schmidt de 2'-hidroxiacetofenonas com benzaldeídos e posterior isomerização das 2'-hidroxicalconas em flavanonas. Estas reações envolvem catálise ácida<sup>30, 31</sup> ou básica<sup>32</sup> e também transformações eletroquímicas, fotoquímicas ou isomerização térmica.<sup>33,34</sup> O rendimento destas reações varia entre 20 a 90% dependendo dos substituintes existentes nos anéis aromáticos.<sup>35</sup>

Em reações catalisadas por base podem ser utilizados hidróxidos de metais alcalinos em solução aquosa ou alcoólica e estas reações decorrem à temperatura ambiente.

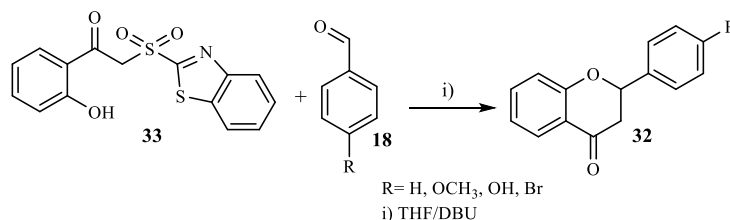


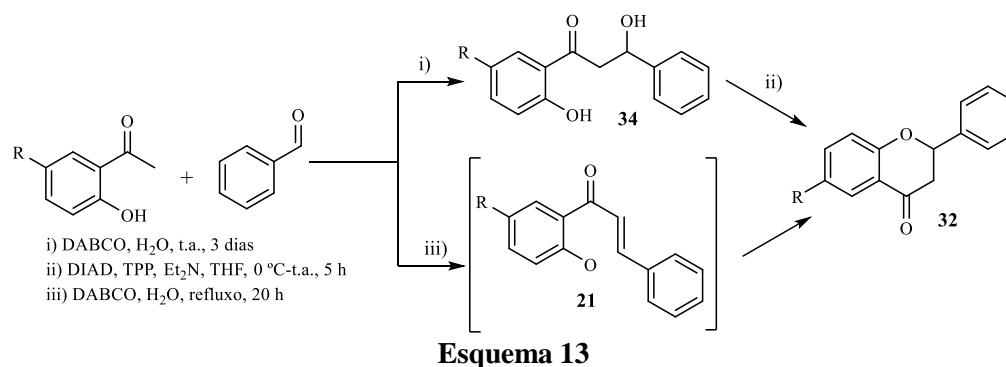


Na catálise ácida são utilizadas com mais frequência soluções alcoólicas de ácido clorídrico ou sulfúrico mas também se podem usar ácidos concentrados<sup>36</sup> (Esquema 11).

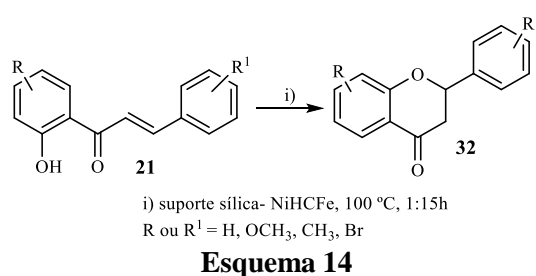


Existem na literatura outros procedimentos alternativos para síntese de flavanonas.<sup>37</sup> Um deles descreve a olefinação de Julia-Kocienski de 2-(benzo[d]tiazol-2-ilsulfonil)-1-(2-hidroxifenil)etanonas **33** com aldeídos em presença de base<sup>38</sup> (Esquema 12). Outro exemplo apresentado no Esquema 13 mostra a ciclização dos intermediários **34** e **21** para obter as flavanonas correspondentes **32**.<sup>39</sup>



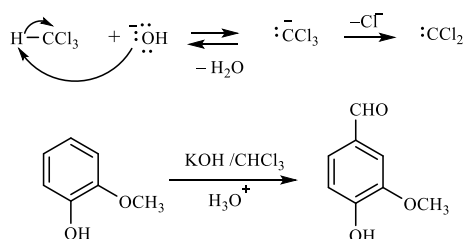


Ahmed *et al*<sup>40</sup> reportaram a síntese eficiente das flavanonas **32** a partir da isomerização de 2'-hidroxicalconas **21** utilizando o catalisador metálico, o hexacianoferrato NiHCF<sub>6</sub>. Para estabelecer as melhores condições de síntese outros catalisadores foram testados (Ni-, Cr-, Mn-, ZnHCF<sub>6</sub>) com o derivado **21** sem substituintes, no entanto os melhores resultados foram obtidos com o NiHCF<sub>6</sub> (Esquema 14).



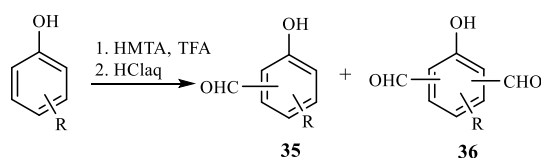
## 1.2. Métodos de formulação

A formulação de compostos aromáticos é uma reação clássica em química orgânica para a qual existem vários métodos descritos na literatura. Os métodos mais antigos incluem o método de Gattermann–Koch, Vilsmeier, Duff e Reimer-Tiemann. Todas estas reações exceto a reação de Reimer-Tiemann ocorrem em condições ácidas e/ou anídras. Ambos os métodos só permitem monoformulação,<sup>41</sup> e apresentam baixa regioseletividade com exceção da reação de Duff.



Reimer e Tiemann foram os primeiros a descrever a formilação direta do anel benzênico, por reação com clorofórmio numa solução aquosa básica (Esquema 15). Esta formilação foi utilizada em escala industrial para a síntese da vanilina, a principal componente da baunilha.<sup>42</sup>

A reação de Duff permite formilar múltiplas posições num só passo. Esta reação permitiu obter fenóis diformilados que podem ser precursores na síntese de vários fármacos, sensores e recetores. O método foi desenvolvido em 1930 e posteriormente modificado por Smith,<sup>43</sup> requer a utilização de hexametilenotetramina em meio fortemente ácido. Recentemente foram feitas modificações no procedimento da reação permitindo a síntese eficiente de fenóis mono e diformilados **35** e **36** (Esquema 16).<sup>41a, 44</sup>

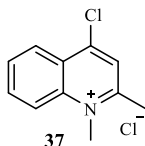


**Esquema 16**

Outros métodos de formilação de fenóis, usando paraformaldeído, requerem a presença de um dos vários sais de metais de transição Ti, Fe, Cr e Zr ou HMPTA, ambientalmente desfavoráveis.<sup>41b, 39c, 45</sup>

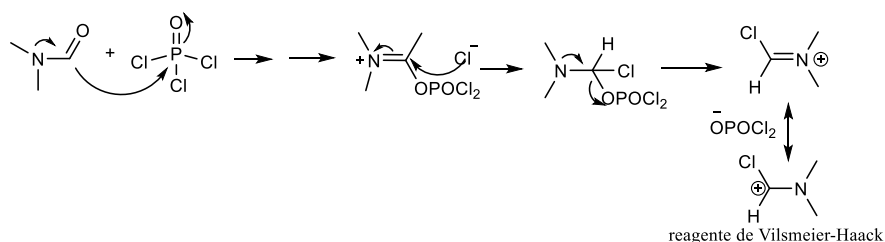
Em 1896, Friedel verificou a formação de um corante vermelho resultante do tratamento da *N*-metilacetanilida com cloreto de fosforilo. Alguns anos mais tarde, em 1925, Fischer, Miller e Vilsmeier descobriram a estrutura correta do composto **37** (Figura 6).<sup>46</sup> Dois anos mais tarde Vilsmeier-Häack demonstraram que uma molécula de *N*-metilacetanilida tinha acetilado outra molécula antes de ocorrer a ciclização, o que levou ao desenvolvimento de um novo método de formilação, que ficou conhecido por reação de Vilsmeier-Häack e é um dos métodos mais usados na formilação de compostos aromáticos.

47



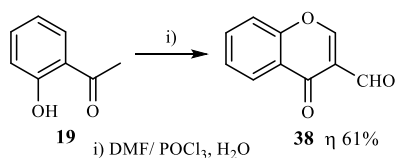
**Figura 6.** Composto obtido a quando da descoberta da reação de Vilsmeier

A reação clássica de Vilsmeier-Häack envolve a reação de substituição eletrofílica em compostos aromáticos ativados ou alcenos, com sais de halometilenimínio [formados *in situ* pela reação de cloretos de ácidos ( $\text{POCl}_3$ ,  $\text{SOCl}_2$ ,  $(\text{COCl})_2$ ,  $\text{PCl}_5$ ,  $\text{CH}_3\text{COCl}$ ,  $\text{ArCOCl}$  e  $\text{COCl}_2$ ) com amidas (DMF, *N*-metilformamida, *N*-formilpiperidina)] que originam a espécie electrofílica correspondente, designada por reagente de Vilsmeier-Häack (Esquema 17).<sup>48</sup>



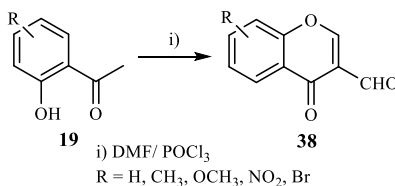
**Esquema 17**

O primeiro trabalho publicado sobre a síntese eficiente de 3-formilcromonas **38**, usando o método de Vilsmeier, apareceu em 1973<sup>49</sup> (Esquema 18), outros métodos foram testados mas não deram bons resultados.<sup>50</sup>



**Esquema 18**

No nosso grupo de investigação têm sido descrita a utilização da reação de Vilsmeier-Häack na síntese de 3-formilcromonas. Sandulache<sup>51</sup> descreveu a síntese de 3-formilcromonas **38** a partir de 2'-hidroxiacetofenonas **19** (Esquema 19).



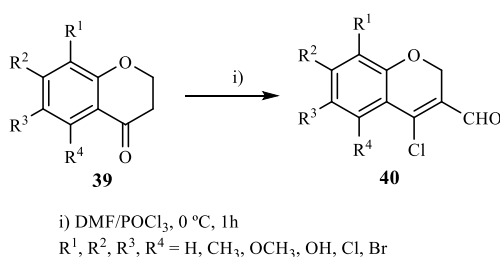
**Esquema 19**

Recentemente foi publicado um trabalho sobre a formação de compostos tipo cromo diformilados com bom rendimento a partir da reação de Vilsmeier-Häack usando 4,6-diacetilresorcinol como reagente de partida.<sup>52</sup>

O método de Vilsmeier-Häack também tem sido usado na formilação de derivados de 4-cromanonas. Tanto quanto se conseguiu descobrir, o primeiro caso de formilação com

sucesso de cromanonas data de 1985.<sup>53</sup> Contudo, neste século encontra-se vários exemplos, muito provavelmente devido ao facto dos produtos da reação serem derivados de 3-formilcromenos. Estes são conhecidos por serem excelentes precursores na síntese de outros compostos heterocíclicos.<sup>54</sup>

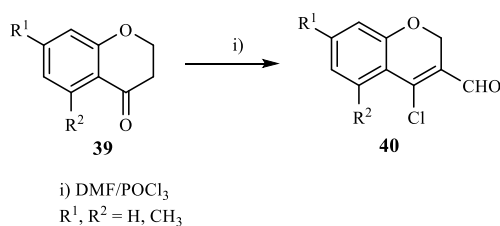
Dos vários exemplos encontrados na literatura destacam-se o trabalho de Ramadas e Krupadanam,<sup>55</sup> que publicaram a síntese de vários derivados de 4-cloro-2*H*-cromeno-3-carbaldeídos **40** a partir das 4-cromanonas **39** (Esquema 20).



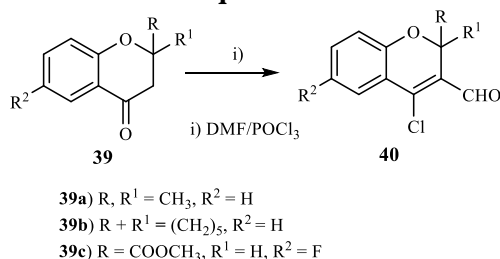
**Esquema 20**

Há que ter em conta que os 4-cloro-2*H*-cromeno-3-carbaldeídos pertencem a uma pequena classe de compostos, os β-halocarbaldeídos, que também são muito usados na síntese de importantes compostos heterocíclicos,<sup>5</sup> daí o interesse na sua síntese.

Trabalhos mais recentes descreveram a formilação das 4-cromanonas **39** com outros padrões de substituição no anel A (Esquema 21).<sup>56</sup> Nos casos de derivados de cromanonas com substituintes na posição 2, como sejam a utilização de 2,2-dimetilcroman-4-ona **39a**, espiro(cromano-2,1'-ciclo-hexan)-4-ona **39b** e 6-fluoro-4-oxocromano-2-carboxilato de metilo **39c** (Esquema 22).<sup>54</sup>



**Esquema 21**



**Esquema 22**

### 1.3. Métodos de bromação

As cromonas halogenadas servem como precursores em diversas sínteses de outras cromonas funcionalizadas,<sup>57</sup> como por exemplo compostos do tipo flavonoide. Hoshino *et al.*<sup>58</sup> reportaram a síntese de isoflavonas a partir de 3-bromocromonas e ácidos arilborônicos ou do éster correspondente por reações de acoplamento cruzado carbono-carbono.

Na literatura podem-se encontrar referências a métodos de bromação<sup>59</sup> usando bromo com ou sem catalisadores, mas são processos tóxicos para o meio ambiente. Por isso, têm-se utilizado outros métodos menos tóxicos, como seja o uso de NBS,<sup>60</sup> *N,N,N,N*-tetrabromobenzeno-1,3-dissulfonilamida,<sup>61</sup> PTB,<sup>62</sup> brometo de cobre(II)<sup>63</sup> e PTT.<sup>64, 26b</sup>

Os métodos envolvendo a formação *in situ* de halogéneo ou espécies catiónicas de halogéneo [PTB/AcOH, R<sub>4</sub>NBr/PhI(OAc)<sub>2</sub> ou ainda PTT/THF] têm sido cada vez mais usadas para a bromação de diversos compostos orgânicos.<sup>65,26</sup>

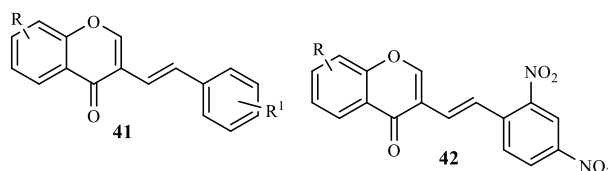
No nosso grupo de investigação têm sido utilizados métodos que permitem a síntese de bromocromonas através de reação de bromação e a ciclização de precursores apropriados num só passo, uma vez que permite obter os compostos bromados de forma mais eficiente. Santos *et al.*<sup>66</sup> descreveram a síntese de 3-bromocromonas usando PTT em THF seco à temperatura ambiente, a qual permite a  $\alpha$ -bromação de cetonas seguida de ciclização.

Recentemente a utilização de NBS sob irradiação micro-ondas permitiu a bromação e ciclização de 5-*aril*-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)pent-4-en-1,3-dionas nas correspondentes 2-*estiril*cromonas.<sup>67</sup>

### 1.4. 3-*Estiril*cromonas

As *estiril*cromonas são um pequeno grupo de compostos heterocíclicos oxigenados, com escassa ocorrência natural, mas alguns derivados apresentam importantes propriedades biológicas.<sup>68</sup> Existem 2- ou 3-*estiril*cromonas, mas as primeiras são mais conhecidas e estudadas, quer no desenvolvimento de métodos de síntese como em estudos de avaliação de atividade biológica. Não há referências na literatura sobre a ocorrência natural de 3-*estiril*cromonas **41** (Figura 7), havendo também poucos estudos sobre os seus métodos de síntese e atividades biológicas.<sup>69</sup> Existe um estudo sobre a atividade

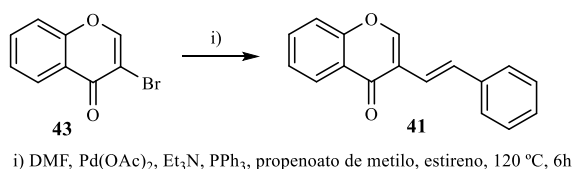
antifúngica e antibacteriana de algumas 3-estirilcromonas, 2',4'-dinitro-3-estirilcromonas **42**, que demonstraram moderada atividade antibacteriana contra *Escherichia coli* e *Staphylococcus albus* e moderada a excelente atividade fungicida contra *Aspergillus niger* (Figura 7).<sup>70</sup>



**Figura 7.** Estruturas de 3-estirilcromonas

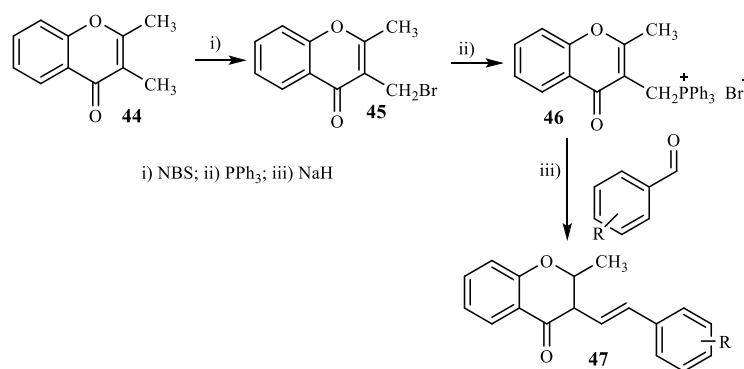
### 1.4.1. Métodos de síntese de 3-estirilcromonas

Em 1987,<sup>57</sup> foi publicada pela primeira vez a síntese da 3-estirilcromona **41**, via acoplamento, catalisado por paládio, do derivado halogenado **43** com o estireno (Esquema 23).



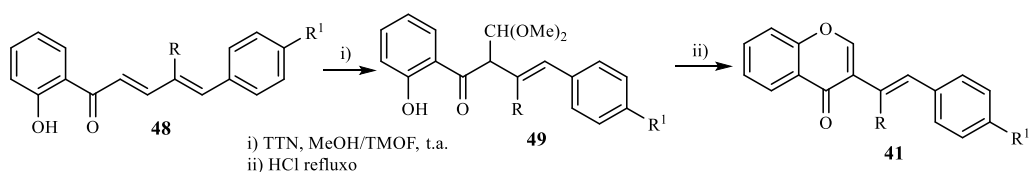
**Esquema 23**

A reação de Wittig foi descrita como método de síntese de 2-metil-3-estirilcromonas **47** em 1988 por Alonso e Brossi<sup>71</sup> (Esquema 24). O método consiste na preparação do derivado **45**, por bromação seletiva do grupo metilo da posição 3 da cromona **44** com NBS. A reação do derivado bromado com trifetilfosfina origina o sal de fosfônio **46**, que por tratamento com hidreto de sódio origina *in situ* o íleto, que reage com os benzaldeídos produzindo as 3-estirilcromonas pretendidas **48**.



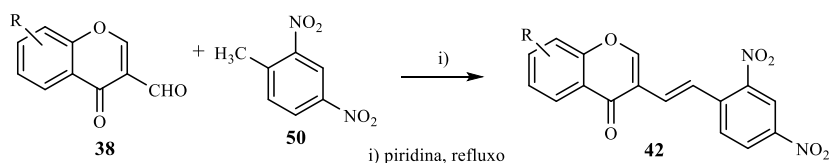
**Esquema 24**

Alguns anos mais tarde, o nosso grupo publicou uma rota de síntese de 3-estirilcromonas análoga ao rearranjo oxidativo de 2'-hidroxicalconas para obter isoflavonas.<sup>72</sup> A reação das (*E,E*)-2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas **48** com TTN originou as 3-alkil-4-aryl-1-(2-hidroxifenil)-2-dimetoximetil-3-buten-1-onas **49** por transposição do grupo cinamóilo do carbono C-β para o C-α. O tratamento destes intermediários com ácido clorídrico diluído origina as 3-estirilcromonas **41** (Esquema 25).



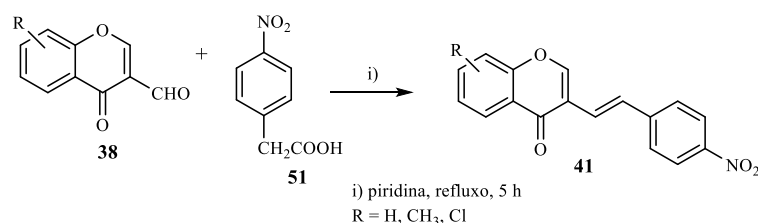
Esquema 25

A deficiência de elétrons nos carbonos C-2, C-4 e do carbono do grupo formilo das 3-formilcromonas torna-as muito reativas em reações de adição nucleofílica, sendo por isso muito usadas na síntese de novos compostos heterocíclicos.<sup>50</sup> A sua utilização na síntese de 3-estirilcromonas é recente, mas muito eficiente. O primeiro exemplo, publicado em 2002<sup>70</sup> reportava a condensação de 3-formilcromonas **38** com 2,4-dinitrotolueno **50** em piridina. Este procedimento permitiu obter as (*E*)-3-estirilcromonas **42** com rendimentos moderados (45-58%) (Esquema 26).



Esquema 26

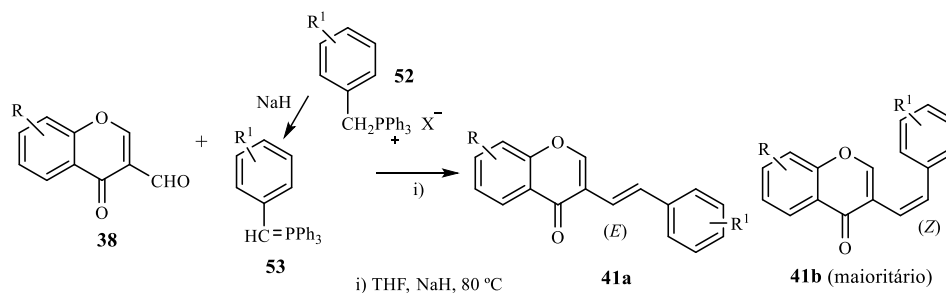
Um ano depois Karale *et al.*<sup>73</sup> sintetizaram derivados de 3-estirilcromonas **41** com rendimentos moderados (51-67%), usando a condensação de 3-formilcromonas **38** com o ácido 4-nitrofenilacético **51** (Esquema 27).



Esquema 27

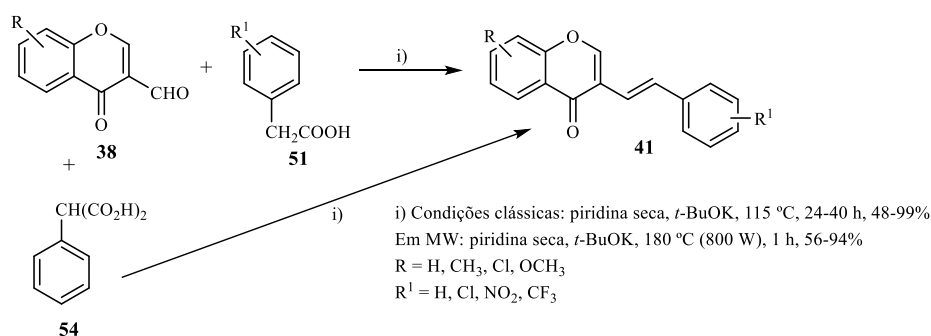


No mesmo ano Sandulache *et al.*<sup>23</sup> publicaram um trabalho sobre a síntese (*E*)- e (*Z*)-3-estirilcromonas usando a reação de Wittig de 3-formilcromonas **38** com ileto de benzilo **53**, formados *in situ* por tratamento do sal de fósforo **52** com hidreto de sódio. Obtiveram uma mistura diastereomérica de (*E*)- e (*Z*)-3-estirilcromonas **41a** e **41b**, sendo o isômero *Z* obtido em maior quantidade (Esquema 28).



Esquema 28

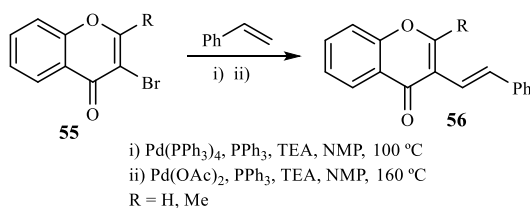
Silva *et al.*<sup>74</sup> desenvolveram uma rota sintética a partir da reação de condensação de Knoevenagel de 3-formilcromonas com derivados de ácido fenilacético **51** ou com o ácido fenilmalônico **54**, que permitiu a síntese diastereosseletiva de (*E*)-3-estirilcromonas **41** (Esquema 29). As reações foram realizadas sob condições de aquecimento clássico e por irradiação com micro-ondas, verificando-se que a vantagem da utilização do micro-ondas está na redução do tempo de reação, dado que os rendimentos obtidos em ambos os métodos são da mesma ordem de grandeza.



Esquema 29

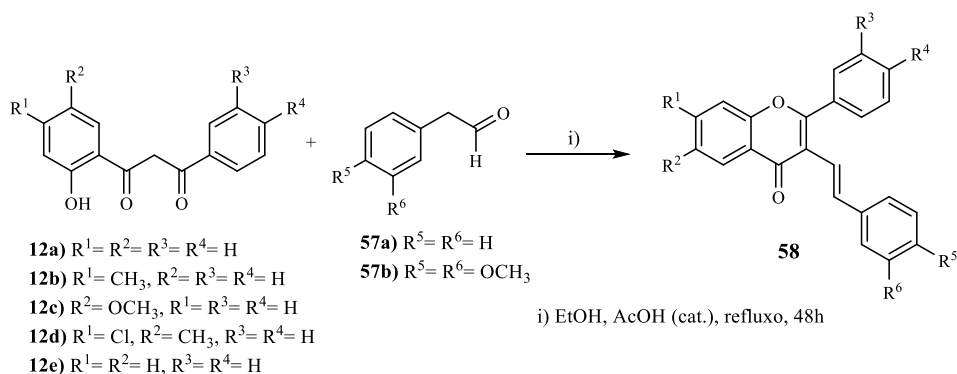
Recentemente surgiram publicações sobre a síntese de 3-estirilcromonas **56** envolvendo a reação de Heck, sob aquecimento clássico ou com micro-ondas de 3-bromocromonas **55** com estirenos (Esquema 30). A utilização de diferentes catalisadores e de irradiação com micro-ondas tem permitido diminuir o tempo de reação, melhorar os

rendimentos e reduzir o número de produtos secundários formados em aquecimento clássico.<sup>75</sup>



**Esquema 30**

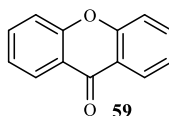
Em 1999, Lokshin *et al.*<sup>69b</sup> descreveram a síntese de 3-estirilflavonas **58** a partir da reação de 3-aryl-1-(2-hidroxifenil)-propano-1,3-dionas **12** com derivados do fenilacetaldeído **57** (Esquema 31). Este método permitiu obter 3-estirilflavonas com rendimentos baixos a moderados. Tanto quanto se sabe é o primeiro relato de síntese deste tipo de compostos, que embora sendo derivados de flavonas, não são encontrados na natureza.



**Esquema 31**

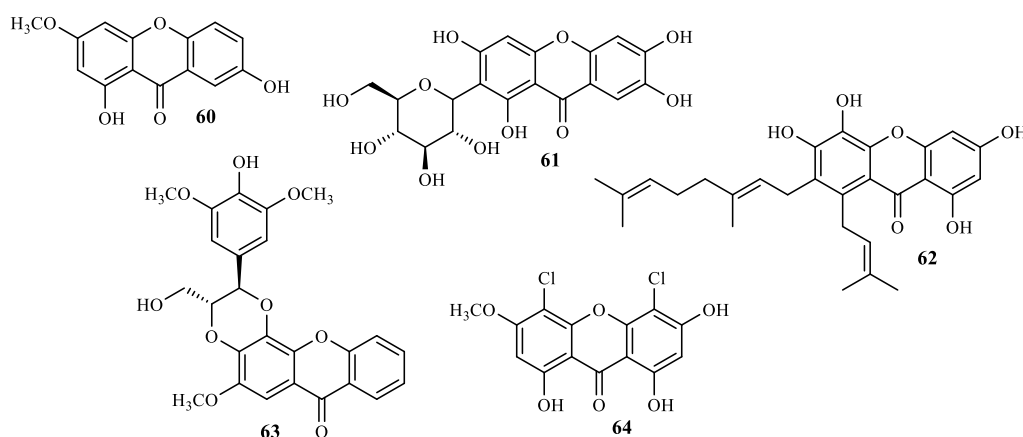
## 1.5. Benzoxantonas

As xantonas **59** (Figura 8) são uma classe de compostos oxigenados heterocíclicos planares largamente encontrados na natureza. São isoladas como metabolitos secundários de quatro famílias de plantas superiores, *Guttiferae*, *Gentianaceae*, *Moraceae* e *Poligalaceae* e também de algumas famílias de fungos, líquenes e fetos.<sup>76</sup>



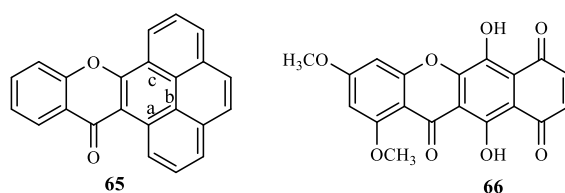
**Figura 8.** Estrutura da xantona

Em 1821 Henry e Caventou<sup>77</sup> isolaram a primeira xantona natural da *Gentiana lutea* L., sendo designada de gentisina **60** (1,7-di-hidroxi-3-metoxixantona). As xantonas isoladas e caracterizadas de fontes naturais apresentam na sua estrutura diferentes substituintes, sendo por isso classificadas como xantonas oxigenadas simples **60**, xantonas glicosiladas **61**, xantonas preniladas **62**, xantonolignóides **63** e xantonas com diversos substituintes **64** (Figura 9). Os substituintes incluem grupos hidroxilo, metoxilo, glicosilo, prenilo e outros grupos como lignóides e halogéneos.<sup>78</sup>



**Figura 9.** Exemplo de diferentes xantonas naturais

As benzoxantonas são uma pequena classe de xantonas que possuem quatro anéis conjugados fundidos.<sup>79</sup> As benzoxantonas **65** são classificadas em três grupos diferentes dependendo da forma/posição do anel tetracíclico, sendo designados de benzo[*a*]xantona, benzo[*b*]xantona e benzo[*c*]xantona **65** (Figura 10).<sup>80</sup>



**Figura 10.** Estrutura geral de benzoxantonas **65** e bicaferina **66**

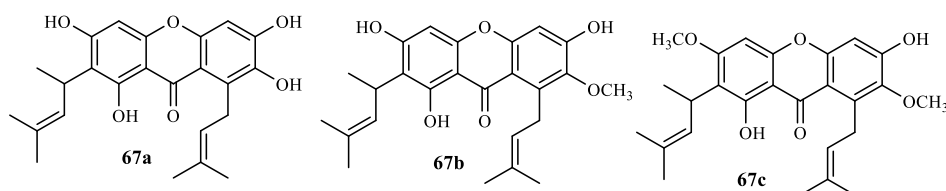
A bicaferina **66** (Figura 10) é um pigmento avermelhado produzido por diferentes espécies de fungos, muitos deles do género *Fusarium*. Foi o primeiro composto natural com a estrutura tipo benzo[*b*]xantona e que foi isolado há mais de 60 anos.<sup>81</sup>

### 1.5.1. Atividade biológica de xantonas

O início do estudo das propriedades farmacológicas das xantonas data de 1968, quando o grupo de Bhattacharya's reportou a ação diurética e cardiotônica da xantona glicosilada, mangiferina **61** (Figura 9).<sup>82</sup> Entre 1968 e 1970, Da Re *et al.*<sup>83</sup> descreveram pela primeira vez a atividade estimuladora e analéptica de derivados sintéticos de aminoalquilxantonas. Nos anos 70 foram efetuados mais estudos, sendo por exemplo descritos novos derivados como agentes bloqueadores  $\beta$ -adrenérgicos, e os ácidos xanton-2-ilcarboxílicos demonstraram possuir atividade anti-alérgica.<sup>84</sup>

Atualmente, este tipo de compostos são descritos como tendo diversas propriedades biológicas, incluindo atividade imunomoduladora,<sup>85</sup> antibacteriana,<sup>86</sup> antifúngica,<sup>87</sup> anti-inflamatória,<sup>88</sup> antimalária,<sup>89</sup> antiviral,<sup>90</sup> citotóxica e antitumoral,<sup>91</sup> agentes quelantes de íons metálicos<sup>92</sup> e antioxidante.<sup>93, 94</sup>

Podem ser encontradas no mercado algumas formulações com característicos antioxidantes e que possuem como substâncias ativas compostos do tipo xantona. O vimang (extracto de *Mangifera indica* L.) cujo principal constituinte é a mangiferina,<sup>95</sup> e o xango (extracto de *Garcinia mangostana* L.) que é rico em xantonas oxigenadas e preniladas **67a**, **67b** e **67c** (Figura 11).<sup>96</sup>



**Figura 11.** Xantonas prenildas

Embora sejam derivados menos estudados, as características estruturais das benzoxantonas, com um sistema  $\pi$  conjugado, podem contribuir significativamente para as suas atividades biológicas.<sup>79</sup>

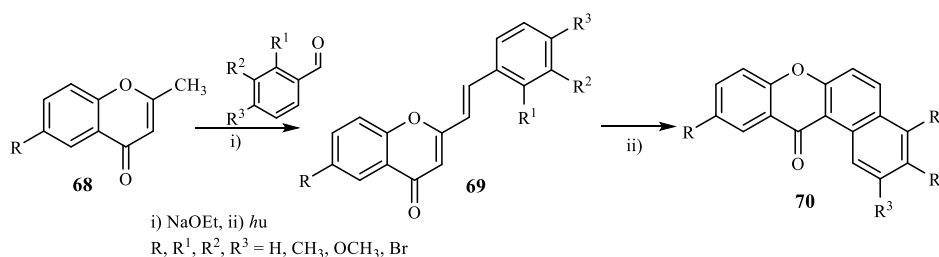
A bicaverina **66** (Figura 10) possui importantes propriedades biológicas como efeito indutor na vacuolização de fungos,<sup>97</sup> atividade inibitória *in vitro* do crescimento do protozoário *Leishmania brasiliensis*<sup>98</sup> e inibição de vários tipos de células tumorais.<sup>99</sup>

Outros estudos com benzoxantonas demonstraram que estas possuem actividade inibitória de certas enzimas como por exemplo a  $\alpha$ -glucosidase<sup>100</sup> e atividade citotóxica *in vitro* contra células cancerígenas.<sup>79,80</sup>

### 1.5.2. Métodos de síntese de benzoxantonas

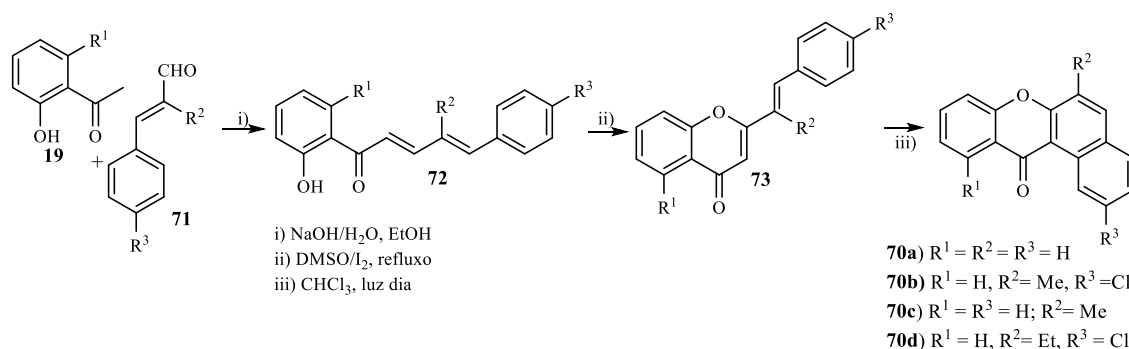
As benzoxantonas, ao contrário das xantonas, têm menos métodos de síntese descritos na literatura e menos genéricos.

Tanto quanto se conseguiu descobrir o primeiro relato de síntese de benzo[*a*]xantonas data de 1981.<sup>101</sup> O método envolve a síntese prévia de derivados de 2-estirilcromonas **69** que por fotociclização, originam as benzo[*a*]xantonas **70** (Esquema 32).



Esquema 32

Anos mais tarde o nosso grupo de investigação estudou este tipo de transformação, usando a luz solar.<sup>102</sup> Obtiveram-se as benzo[*a*]xantonas **74** a partir da reação de eletrociclização/oxidação de 2-estirilcromonas **73** (Esquema 33).



Esquema 33

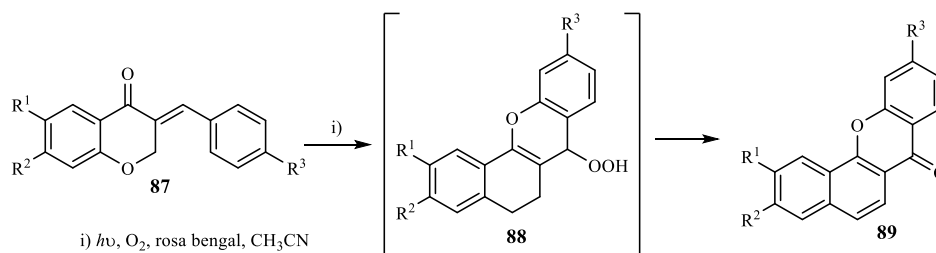
Ainda antes de ser descrita a síntese de benzo[*a*]xantonas Henderson e Ullman<sup>103</sup> relataram a síntese de benzo[*b*]xantonas em 1965. As benzo[*b*]xantonas **78** foram obtidas por fotociclização seguida de oxidação da 2-benzilideno-3-benzil-hidroxycromona **75** ou por condensação do ácido salicílico **76** com o 1,3-naftalenediol **77** (Esquema 34).

### Esquema 34

### Esquema 35

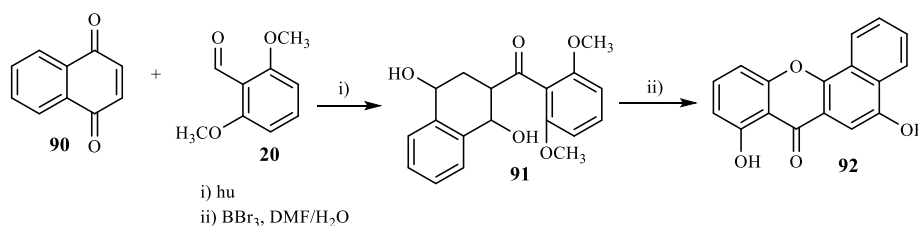
### Esquema 36

transformações envolvem provavelmente a isomerização *cis-trans*, desidratação e aromatização dos intermediários **88** para formar as benzo[*c*]xantonas **89**.



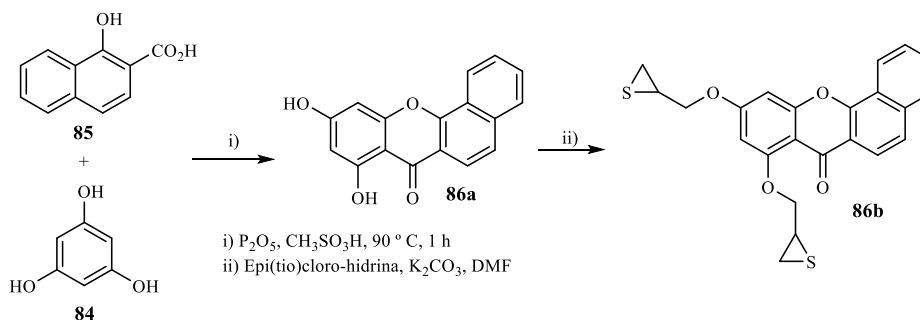
Esquema 37

Em continuação do estudo da reação fotoquímica, Kraus e Mengwasser<sup>106</sup> sintetizaram a benzo[*c*]xantona **92**, através da reação de fotoacilação da naftoquinona **90** com 2,6-dimetoxibenzaldeído **20** seguida de desmetilação/ciclização do intermediário obtido **91** (Esquema 38).



Esquema 38

Há alguns anos atrás<sup>80</sup> foram feitas algumas alterações ao método já descrito para a síntese de benzo[*c*]xantonas **86a**<sup>104</sup> utilizando reagentes menos agressivos (Esquema 39). Por acoplamento desta benzo[*c*]xantona **86a** com epiclono-hidrina ou epitiocloro-hidrina foi possível obter o composto **86b**, utilizado para testar o seu potencial anticancerígeno.



Esquema 39

É muito difícil encontrar uma publicação descrevendo a síntese simultânea dos três tipos de benzoxantonas, contudo em 2006, Brito *et al*<sup>107</sup> publicaram um trabalho onde se

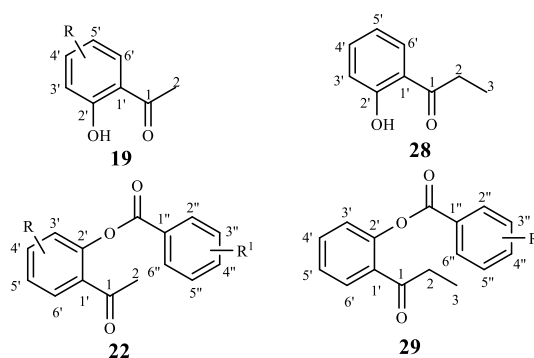




## 2. Nomenclatura e numeração usada nos compostos heterocíclicos de oxigênio sintetizados neste trabalho

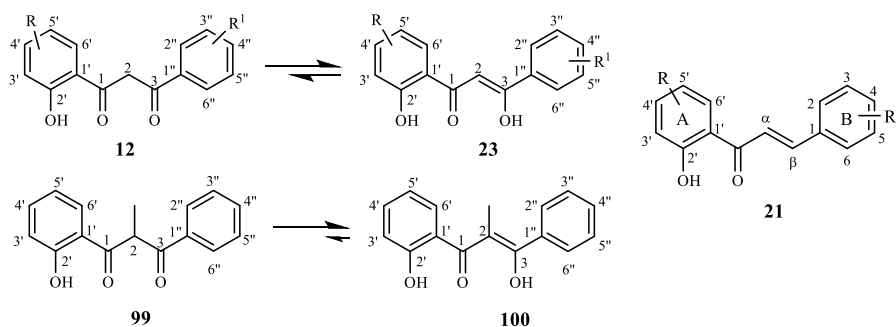
### 2.1. Nomenclatura de intermediários sintéticos

As 2'-hidroxiacetofenonas **19** e 2'-hidroxipropiofenona **28** são intermediários sintéticos dos benzoatos de 2-acetilfenilo **22** e dos benzoatos de 2-propionilfenilo **29** respectivamente. A numeração representada nas respectivas estruturas segue as recomendações da IUPAC.<sup>108</sup>



**Figura 12.** Nomenclatura adotada para os intermediários sintéticos **19**, **28**, **22**, **29**

As 3-aryl-1-(2-hidroxiaryl)-propano-1,3-diona **12**/3-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxiaryl)-prop-2-en-1-onas **23** e as 3-aryl-1-(2-hidroxifenil)-2-metilpropano-1,3-diona **99** / 3-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-2-metilprop-2-eno-1-onas **100** são intermediários na síntese das 3-halo flavonas e 3-metilflavonas, respectivamente. A numeração recomendada pela IUPAC<sup>108</sup> está apresentada nas estruturas **12/23**, **99/100**. As 2'-hidroxicalconas **21** são compostos do tipo flavonoides de cadeia aberta, com dois anéis aromáticos unidos por três carbonos dum sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado. O anel A é numerado de 1' a 6' e o anel B de 1 a 6. Estes derivados foram utilizados como reagentes de partida na síntese de flavanonas. A numeração apresentada é aceite pela IUPAC.<sup>108</sup>



**Figura 13.** Nomenclatura adotada para os intermediários sintéticos **12**, **23**, **21**, **99**, **100**

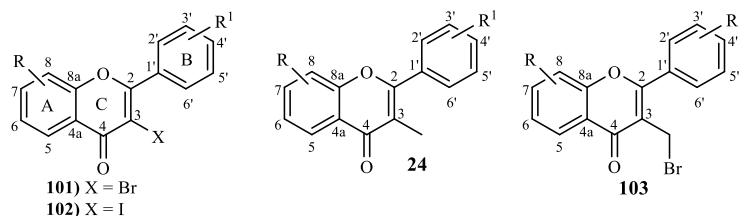
## 2.2. Nomenclatura de derivados de flavonas, flavanonas e 2-aryl-4-cloro-2H-cromeno-3-carbaldeídos

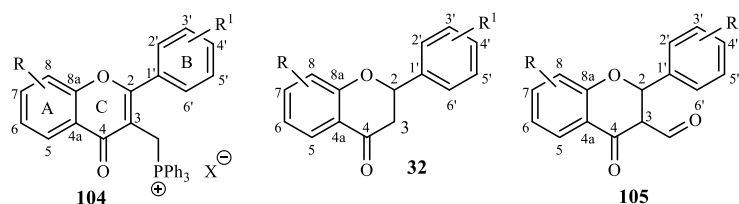
Neste trabalho foram sintetizados diversos tipos de flavonas cuja diferença significativa está no substituinte da posição 3. Assim sendo foram obtidas 3-halo flavonas **101** e **102** (X = Br e X = I), 3-metilflavonas **24**, 3-bromometilflavonas **103** e brometos de (flavon-3-ilmetil)trifenilfosfônio **104**. A numeração adotada é a representada nas estruturas e segue as recomendações da IUPAC.

As flavanonas **32** são compostos que pertencem à mesma família das flavonas diferindo destas somente por terem um anel heterocíclico saturado nas posições C2-C3. A numeração usada é a indicada na estrutura e aceita pela IUPAC.

Os 2-aryl-4-cloro-2H-cromeno-3-carbaldeídos **105** são compostos cuja unidade estrutural principal é o cromeno com um substituinte formilo na posição 3, um cloro na posição 4 e um fenilo na posição 2.

Os cromenos são divididos em 2H-cromeno e 4H-cromeno. Os 2H-cromenos abundam na natureza e são muito reportados na literatura.<sup>109</sup> O sistema de numeração apresentado para os 2-aryl-4-cloro-2H-cromeno-3-carbaldeídos segue a nomenclatura recomendada pela IUPAC para cromenos.<sup>108</sup>

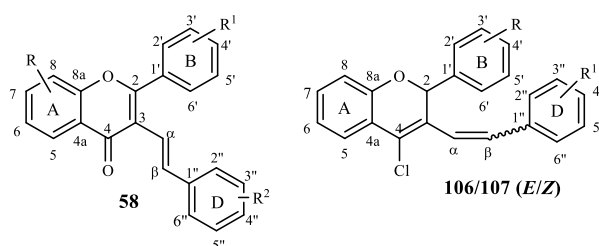




**Figura 14.** Nomenclatura adotada para as flavonas **24** e **101-103**, flavanonas **32** e 2-aryl-4-cloro-2*H*-cromeno-3-carbaldeídos **105**

### 2.3. Nomenclatura de (*E*)-3-(2-arylvinil)flavonas e de (*E*)/(*Z*)-2-aryl-3-(2-arylvinil)-4-cloro-2*H*-cromenos

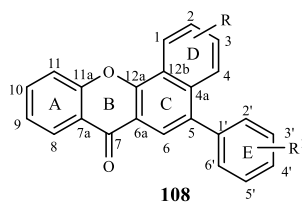
As (*E*)-3-(2-arylvinil)flavonas **58** e os (*Z*)/(*E*)-2-aryl-3-(2-arylvinil)-4-cloro-2*H*-cromenos **106/107** são derivados de flavonas e de 2-aryl-4-cloro-2*H*-cromenos respectivamente. O sistema de numeração dos compostos **58** e **106/107** é muito idêntico ao da flavona e do 2-aryl-4-cloro-3-formil-2*H*-cromeno. Os carbonos da cadeia vinílica são identificados como C- $\alpha$  e C- $\beta$  e o anel D é numerado de 1'' a 6''.<sup>108</sup>



**Figura 15.** Nomenclatura adotada para as (*E*)-3-(2-arylvinil)flavonas **58** e os (*E*)/(*Z*)-2-aryl-3-(2-arylvinil)-4-cloro-2*H*-cromenos **106/107**

### 2.4. Nomenclatura de 5-arylbenzo[*c*]xantonas

As 5-arylbenzo[*c*]xantonas **108** são compostos constituídos por uma xantona como unidade base, um anel benzênico fundido no lado c (posição 5,6 da xantona) e outro anel benzênico na posição 5. A nomenclatura destes compostos tem sofrido algumas alterações, contudo a nomenclatura adotada recentemente e aceite pela IUPAC está representada na Figura 16.<sup>108,110</sup>



**Figura 16.** Nomenclatura adotada para as 5-arylbenzo[*c*]xantonas **108**



# Capítulo 2.A

**Síntese e caracterização estrutural de flavonas, flavanonas e cromenos**



## 1. Objetivos

Com este capítulo pretende-se descrever os métodos de síntese utilizados para obter os reagentes de partida (derivados de flavonas, flavanonas e cromenos) bem como discutir os procedimentos experimentais utilizados de modo a encontrar as melhores condições de síntese destes compostos. Para além disso faz-se uma discussão do RMN de todos os compostos de modo a confirmar as estruturas químicas e a prosseguir as rotas sintéticas projetadas.

## 2. Síntese

### 2.1. Síntese de 3-haloflavonas

A rota sintética idealizada para a obtenção das 3-bromoflavonas (Esquema 41) implicou um estudo prévio de otimização da síntese das 3-aryl-1-(2-hidroxiaryl)propano-1,3-dionas **12/23** ( $\beta$ -dicetonas). Quando se usou a 2',4',6'-tri-hidroxiacetofenona **19** ( $R = R^1 = OH$ ), foi necessário proteger dois grupos hidroxilo por tratamento com sulfato de dimetilo.<sup>26</sup> Esta proteção dos grupos hidroxilo é importante uma vez que evita a formação de produtos secundários nos passos subsequentes. Foi escolhida a protecção por metilação porque os grupos metoxilos resultantes não são volumosos, não interferem nas transformações seguintes e o nosso grupo possui experiência na remoção eficaz destes grupos nos produtos finais.<sup>66b</sup>

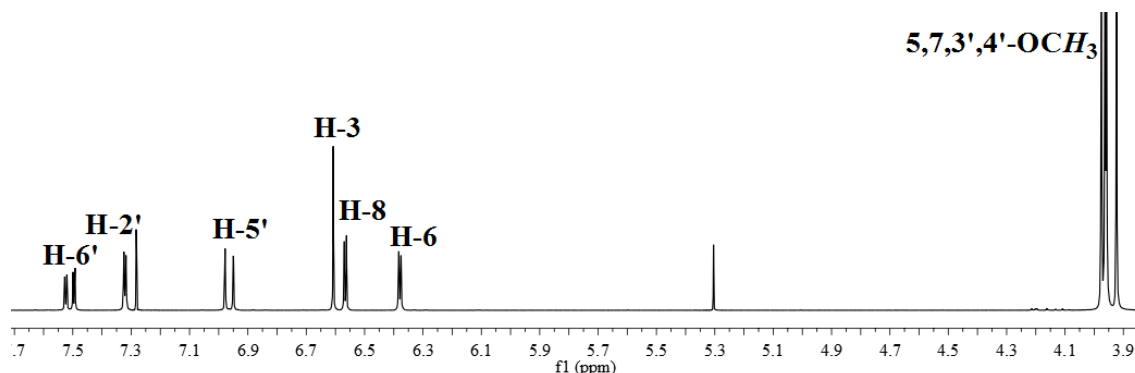
Tal como mostra o Esquema 41, o primeiro passo consiste na esterificação das 2'-hidroxiacetofenonas **19**, utilizando dois procedimentos diferentes. Um dos métodos consiste no tratamento de uma solução da 2'-hidroxiacetofenona **19** apropriada, com um cloreto de aroilo **18a** ( $X = Cl$ ) e no outro usa-se a DCC como agente de condensação, a 4-ppy como catalisador e o ácido benzóico apropriado **18b** ( $X = OH$ ), à temperatura ambiente.

A escolha e utilização dos métodos foi efetuada com o objetivo de ter os compostos pretendidos **22** com muito bons rendimentos. Assim sendo, o primeiro método foi usado na síntese dos derivados **22g-h**, os quais foram obtidos com rendimentos superiores a 80%, e

o segundo foi usado na síntese dos restantes derivados, que foram obtidos com rendimentos superiores a 70%.

O passo seguinte consiste na transposição, em meio básico, do grupo aroílo da posição 2' para a posição 2 (ver compostos **22** no Esquema 41). Por este processo, conhecido por rearranjo de Baker-Venkataraman, foram obtidos os compostos **12/23** que em solução se encontram na forma de uma mistura tautomérica, a forma enólica **23** e dicetónica **12**. Estes compostos foram obtidos com rendimentos razoáveis (40 a 89%), verificando-se que a presença de grupos sacadores (Cl e NO<sub>2</sub>) no grupo aroílo dificultam a transposição.

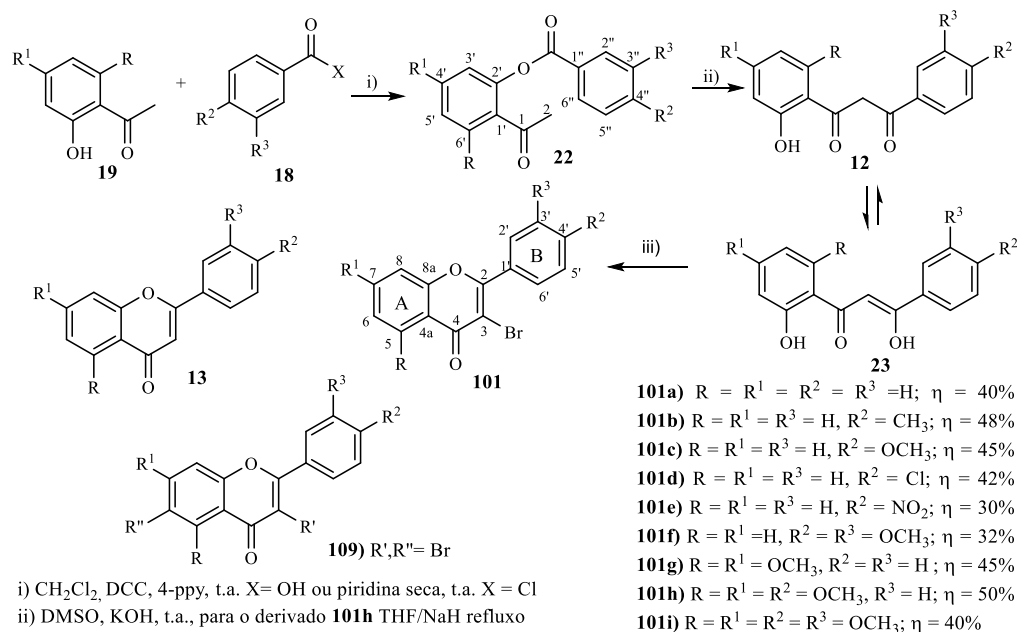
Na literatura estão reportados muitos métodos de síntese de 3-bromoflavonas. Alguns deles envolvem a síntese da flavona e depois a bromação na posição 3, enquanto noutros ocorre a bromação e ciclização de  $\beta$ -dicetonas apropriados num só passo, usando reagentes como CuBr<sub>2</sub>, NBS e PTB, entre outros.<sup>111</sup> Testaram-se estes métodos, contudo não se obtiveram resultados satisfatórios. Nem sempre foram obtidas as 3-bromoflavonas pretendidas **101** e quando foram obtidas os rendimentos foram muito baixos (Entradas 1-7, Tabela 1). Na maioria dos casos obtiveram-se as flavonas correspondentes **13**, como produto secundário mais importante (Figura 17), e em alguns casos os derivados dibromados **108** (Esquema 41).



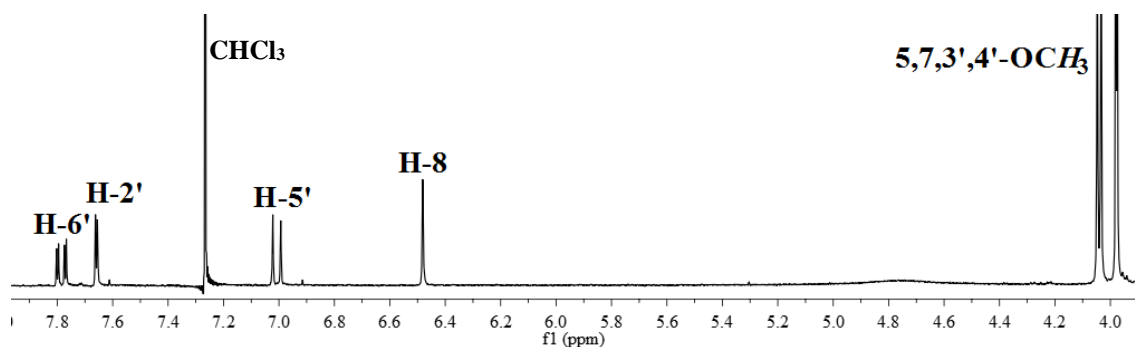
**Figura 17.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H de 5,7,3',4'-tetrametoxiflavona **13**

A presença de átomos de bromo no anel A é verificada no espectro de RMN de <sup>1</sup>H, pelo desaparecimento dos prótons na zona aromática correspondentes aos prótons desse mesmo anel. Por exemplo, a presença de bromo nas posições 3 e 6 (derivado **109**) faz com que o espectro apresente na zona aromática os sinais correspondentes aos prótons do anel B e um singuleto a  $\delta$  6,49 ppm correspondente ao próton H-8 (Figura 18).





Esquema 41

**Figura 18.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3,6-dibromo-5,7,3',4'-tetrametoxiflavona **109**

O método que se revelou ser o mais eficiente, até porque foi o único que possibilitou a síntese de todos os derivados pretendidos, consiste no tratamento das  $\beta$ -dicetonas **12/23** com PTT. No entanto, como se pode concluir pelos rendimentos moderados, os resultados não foram muito bons. Mesmo testando várias condições, nomeadamente diferentes equivalentes molares de PTT (1, 1,5 e 2 equiv) e diferentes condições de aquecimento (temperatura ambiente,  $6^\circ\text{C}$  e  $0^\circ\text{C}$  e sob irradiação com micro-ondas) não se conseguiu aumentar os rendimentos das 3-bromoflavonas pretendidas. As melhores condições encontradas, consistem na reação à temperatura ambiente, utilizando THF seco como solvente e 1,5 equivalentes de PTT (entrada 8, Tabela 1).

Embora os rendimentos não sejam muito bons, este método possibilita a bromação da posição  $\alpha$ -carbonílica de  $\beta$ -dicetonas, devido à presença de bromo, gerado *in situ* pelo

PTT, seguida de ciclização devido às condições reacionais ligeiramente ácidas (há libertação de HBr). O mecanismo da reação de bromação/ciclização proposto,<sup>26</sup> envolve a halogenação da ligação dupla da forma enólica com libertação de ácido bromídrico. Posteriormente pelo ataque nucleofílico do oxigénio do grupo hidroxilo ao carbono β ocorre a ciclização. No final ocorre a desidratação para dar origem às 3-bromoflavonas correspondentes.

**Tabela 1.** Condições testadas para a síntese de 3-bromoflavonas **101**

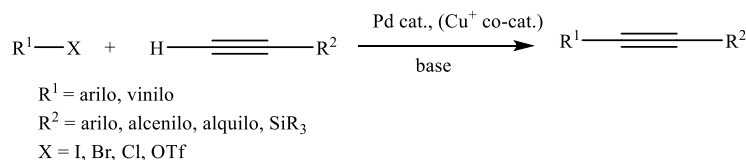
Entrada	Reagentes (equiv)	Solventes	Condições de aquecimento	η 13 (%)	η 101 (%)	η 109 (%)
<b>1<sup>a</sup></b>	CuBr <sub>2</sub> (4)	DMF seca	400 W, 6 min.	8	-	-
<b>2<sup>b</sup></b>	CuBr <sub>2</sub> (4)	DMF seca	130 °C, 15 min.	14	35	-
<b>3<sup>b</sup></b>	NBS (1,1)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> seco	t.a., 4 h	-	-	30
<b>4<sup>a</sup></b>	NBS (1,5)	DMF seca	800W, 10 min.	-	-	-
<b>5<sup>c</sup></b>	PTB (6)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> seco	t.a., 48 h	18	50	-
<b>6<sup>c</sup></b>	PTB (6)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> seco	20 W, 20 min.	45	10	-
<b>7<sup>a</sup></b>	PTB (1,5)	THF seca	t.a., 2 h	19	-	-
<b>8<sup>a</sup></b>	PTT (1,5)	THF seca	t.a. 48 h	25	40	-

<sup>a</sup>O reagente de partida: 1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)propan-1,3-diona;

<sup>b</sup>Reagente de partida: 5,7,3',4'-tetrametoxiflavona; <sup>c</sup>O reagente de partida: 4-metoxiflavona

Sendo os derivados **101e-f** obtidos com rendimentos baixos, idealizou-se a síntese das correspondentes 3-iodoflavonas (Esquema 44). A rota sintética implica a síntese prévia de 1,3-diarilprop-2-in-1-onas **131** (inonas), que são intermediários importantes na síntese de compostos heterocíclicos.

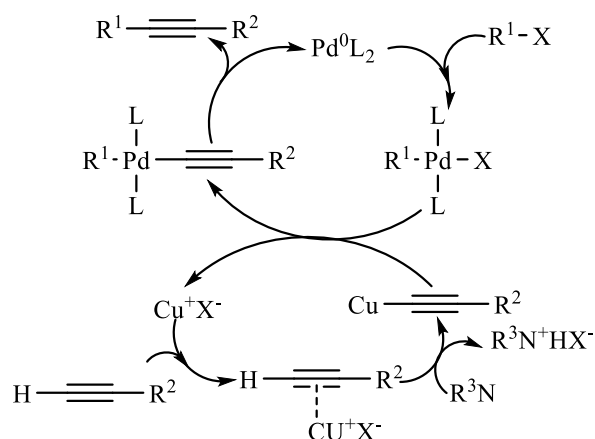
O método mais usado para síntese das inonas **131** envolve o acoplamento de Sonogashira de um cloreto de acilo com um acetileno terminal utilizando como sistema catalítico Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CuI em trietilamina (Esquema 42).<sup>112</sup> O acoplamento de Sonogashira é uma reação característica entre um alcino terminal com um haleto de arilo, catalisada por paládio Pd(0) na presença ou ausência de Cu(I) como co-catalizador, que possibilita a síntese de aril-alcinos e inonas conjugadas.<sup>112,113</sup> Esta reação é uma importante ferramenta em síntese orgânica e tem sido largamente utilizada em diversas áreas nomeadamente na síntese de produtos naturais.



**Esquema 42**

Apesar de existirem algumas dúvidas relativamente ao mecanismo da reação de acoplamento de Sonogashira co-catalizado por cobre(I), acredita-se que envolve dois ciclos catalíticos independentes (Esquema 43), utilizando uma amina terciária como base. O ciclo catalítico catalisado por paládio(0) baseia-se normalmente numa adição oxidativa rápida de  $R^1-X$  ao catalisador gerado a partir do complexo de paládio inicial. As características do  $R^1-X$  são muito importantes na adição oxidativa; se o  $X = I$  ou  $OTf$  e se a densidade eletrónica na ligação C-X for reduzida pela presença de grupos sacadores de eletrões este passo ocorre com maior facilidade. O segundo passo deste ciclo está relacionado com o ciclo de cobre. Assim, a taxa de determinação de transmetalção do acetileno de cobre formado no ciclo de cobre irá produzir a espécie  $R^1Pd(C\equiv CR^2)L_2$ , que gera finalmente o alcino pretendido depois da isomerização *trans/cis* e eliminação redutiva com a regeneração do catalisador (Esquema 43).

O ciclo de cobre é pouco conhecido, mas supostamente a base retira o protão acetilénico do alcino terminal, formando o acetileno de cobre (Esquema 43).<sup>112</sup>

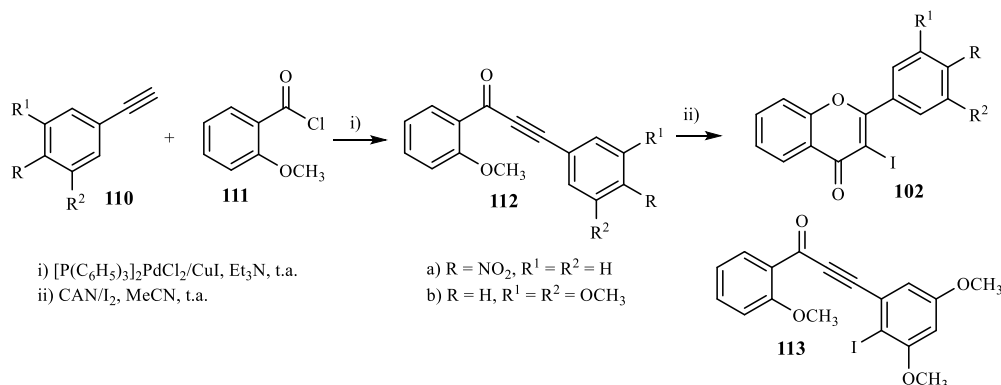


**Esquema 43**

As condições mais frequentes da reação de Sonogashira envolvem o uso de catalisadores de paládio com ligandos de trifenilfosfina em presença de quantidades catalíticas de sal de cobre(I) e uma amina sob condições homogêneas. O  $Pd(PPh_3)_4$  e o  $Pd(PPh_3)Cl_2$  são os catalisadores mais utilizados.

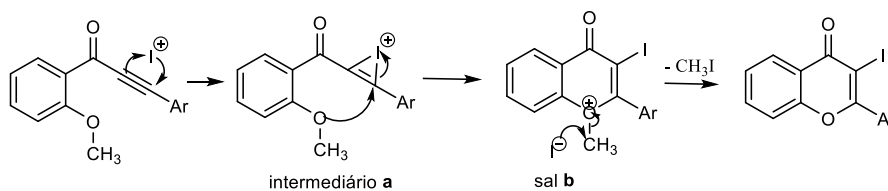
As inonas são compostos importantes uma vez que são utilizadas como intermediários na síntese de iodocromonas, triazóis, pirazóis, quinolinas, entre outros compostos heterocíclicos.<sup>112,113,114</sup> A ciclização de derivados de inonas com iodo e CAN à temperatura ambiente permite sintetizar iodoflavonas.<sup>114</sup>

No nosso caso foram sintetizados os derivados **112a,b** com rendimentos de 45% e 63%, respetivamente. A reação de ciclização de **112a** permitiu sintetizar a 3-iodoflavona **102a** com um rendimento de 90%, contudo nas tentativas de ciclização do derivado **102b** não foi obtida a 3-iodoflavona pretendida mas sim o composto **113** com rendimento de 88% (Esquema 44). Este resultado, conjugado com o facto desta rota de síntese ser bastante cara decidiu-se abandonar esta via sintética.



Esquema 44

O mecanismo proposto para a formação de 3-iodoflavonas por tratamento de inonas com iodo e CAN, envolve uma espécie carregada positivamente ( $I^+$ ) que é formada *in situ*. A reação envolve num primeiro passo a coordenação do electrófilo ( $I^+$ ) à ligação tripla carbono-carbono, para gerar um ião do tipo iodónio **a**, que ativa a ligação carbono-carbono para o ataque nucleofílico, do átomo de oxigénio do grupo 2'-metoxilo. O intermediário formado, o sal **b**, elimina o grupo metilo ligado ao oxigénio sob a forma de iodeto de metilo (Esquema 45) <sup>114a,115</sup>

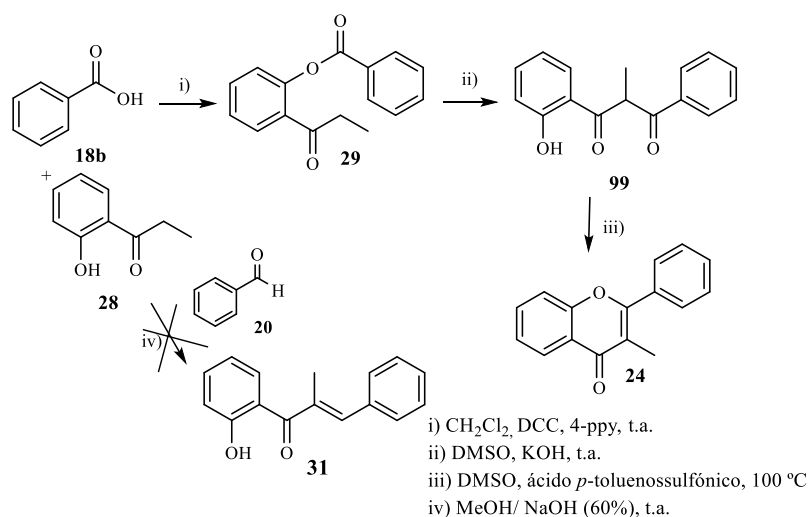


Esquema 45

## 2.2. Síntese de 3-metilflavonas

Tal como se referiu anteriormente, um dos objetivos deste trabalho consiste na síntese de (*E*)-3-estirilflavonas via reação de Wittig. Consequentemente idealizou-se a síntese de 3-metilflavonas por dois métodos distintos (Esquema 46), com o intuito de

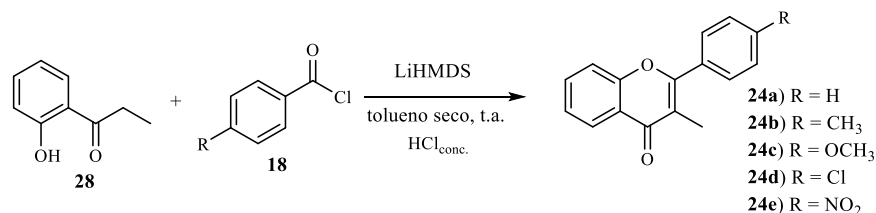
verificar qual deles seria o mais eficiente. É de salientar que a síntese destes compostos já foi descrita na literatura e que os métodos escolhidos são muito usados no nosso grupo de investigação. Além disso, neste trabalho só se pretende obter as 3-metilflavonas em bons rendimentos para prosseguir com os objetivos inicialmente traçados. Deste modo iniciou-se a síntese pela rota sintética que envolve o rearranjo de Baker-Venkataraman, usando condições anteriormente descritas com a 2'-hidroxipropiofenona **28**. Obteve-se assim o éster **29** (50%) e em seguida a correspondente  $\beta$ -dicetona **99** (34%). É interessante salientar que esta não se encontra em equilíbrio com a forma enólica, no solvente usado, como acontecia nas  $\beta$ -dicetonas anteriores (Esquema 46). Por ciclodesidratação da  $\beta$ -dicetona **99** promovida pelo ácido *p*-toluenossulfônico foi obtida a 3-metilflavona **24** (Esquema 46).



Esquema 46

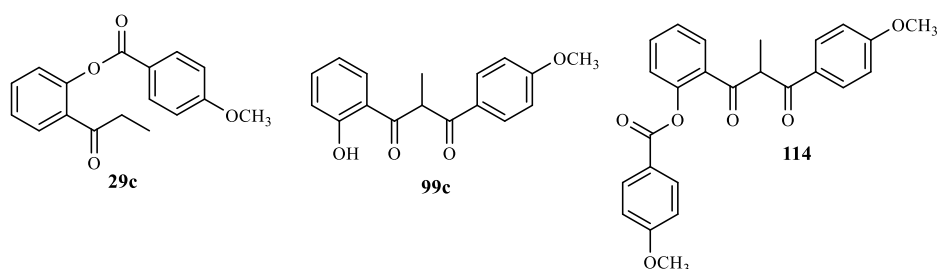
Devido ao baixo rendimento obtido na síntese da 3-metilflavona **24** (38%), testou-se outro procedimento experimental (Esquema 46). Este envolvia a síntese da 2'-hidroxicalcona **31** por reação da 2'-hidroxipropiofenona **28** com o benzaldeído **20** em meio básico (condensação aldólica). Foram testadas diferentes condições de temperatura (t.a. e 60 °C) e diferentes bases e solventes (NaOH (60%)/MeOH; THF/ NaH). No entanto, não se conseguiu obter a calcona pretendida, obtendo-se os reagentes de partida.

Recentemente desenvolveu-se no nosso grupo de investigação um método muito eficiente de síntese de derivados de flavonas. Num só passo e na presença de uma base muito forte (LiHMDS) ocorre a condensação entre a 2'-hidroxiacetofenona e duas moléculas de cloreto de benzoílo.<sup>116</sup> Considerando os maus resultados anteriormente referidos, que devem ser consequência da fraca reatividade da 2'-hidroxipropiofenona, resolveu-se testar este método na síntese de 3-metilflavonas (Esquema 47)



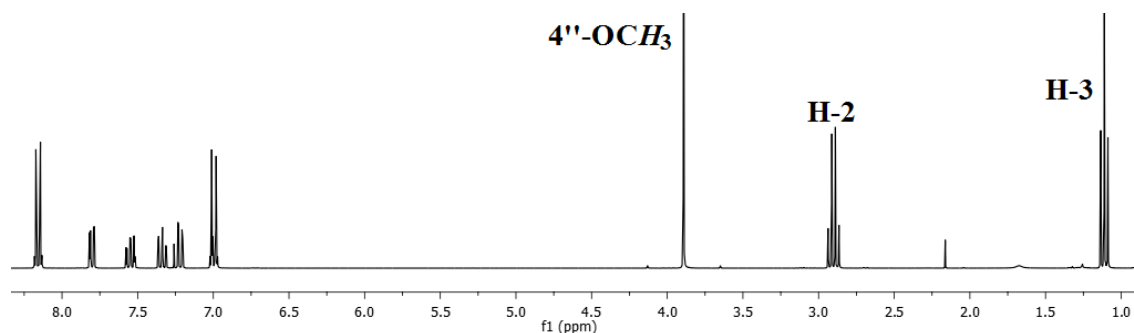
**Esquema 47**

Na primeira tentativa de síntese da 3-metil-4'-metoxiflavona **24c** adotaram-se as condições de síntese descritas por Heller e Natarajan,<sup>117</sup> isto é tratou-se a 2'-hidroxipropiofenona **28** com 4,5 equiv de base e 1,3 equiv de cloreto de benzoílo **18a**. A mistura reacional ficou sob agitação em atmosfera de azoto à temperatura ambiente durante 3 horas. Ao fim deste tempo foi vertida sobre uma solução de ácido clorídrico diluído (20%) e ficou a agitar por mais 2 horas. Após purificação da mistura reacional e análise dos espectros de RMN de <sup>1</sup>H dos produtos isolados e representados na Figura 19, verificou-se a formação dos seguintes intermediários: o éster **29c**, a β-dicetona **99c** e a β-dicetona **114**.



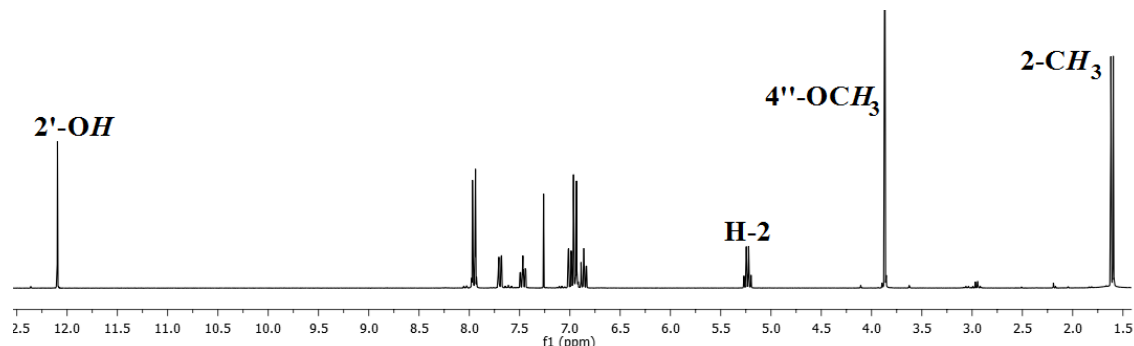
**Figura 19.** Estruturas dos produtos secundários obtidas na síntese da 3-metilflavona **24c**

Como se pode verificar pelo espectro de RMN de <sup>1</sup>H do éster **29c** observam-se os sinais correspondentes aos prótons H-3 e H-2 a δ 1,11 ppm e 2,92 ppm respectivamente, indicativos de grupo propanoílo (Figura 20).



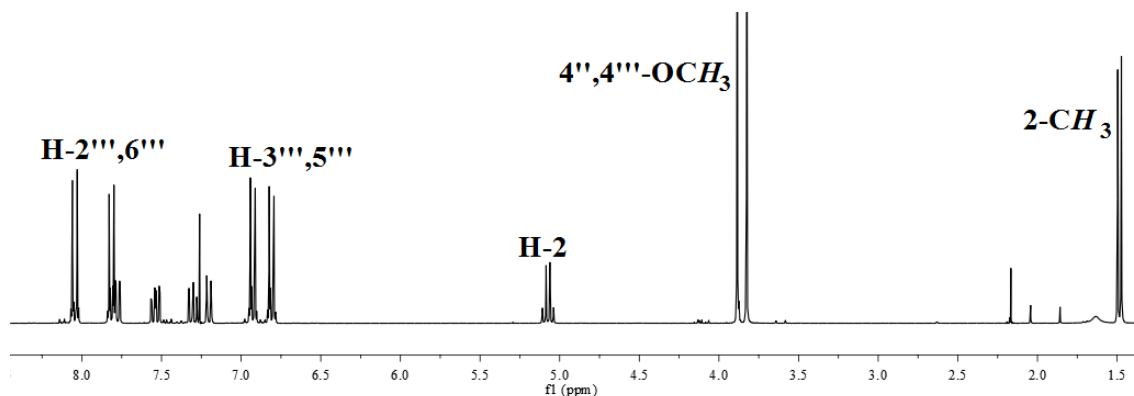
**Figura 20.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do 4''-metoxibenzoato de 2-propionilfenilo **29c**

No caso da  $\beta$ -dicetona **99c** pode-se observar o sinal correspondente ao grupo metilo da posição 2 a  $\delta$  1,62 ppm, o próton H-2 a 5,31 ppm e o sinal mais desprotegido correspondente ao próton do grupo hidroxilo da posição 2' a 12,38 ppm (Figura 21).



**Figura 21.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 1-(2-hidroxifenil)-2-metil-3-(4-metoxifenil)propano-1,3-diona **99c**

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da  $\beta$ -dicetona **114** não se observa o sinal correspondente ao próton do grupo hidroxilo da posição 2', mas sim apresenta um sistema *para*-substituído extra na zona aromática a 6,93 ppm e 8,04 ppm correspondente aos prótons H-3''',5''' e H-2''',6''' (Figura 22).



**Figura 22.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da  $\beta$ -dicetona **114**

Estes resultados levaram ao aumento da quantidade molar de base a ser utilizada, deixar a reação a agitar durante mais tempo à temperatura ambiente e ainda a utilizar ácido clorídrico concentrado (37%) para promover a ciclização da  $\beta$ -dicetona **99**. O aparecimento do éster **29** leva a concluir que a quantidade de base não foi suficiente, enquanto o aparecimento das  $\beta$ -dicetonas **99**, **114** permite concluir que a quantidade de ácido não foi suficiente para promover a ciclização. Usando as condições apresentadas na entrada 6, Tabela 2, conseguiu-se isolar a 3-metil-4'-metoxiflavona pretendida **24c** mas com um rendimento fraco (13%). A alteração significativa no tempo de agitação em meio ácido

(entrada 7, Tabela 2) possibilitou a obtenção da 3-metil-4'-metoxiflavona **24c** em excelentes rendimentos.

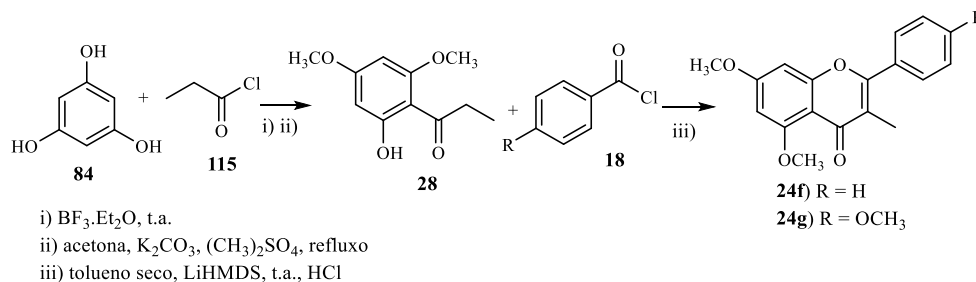
Como se pode observar na tabela 2 foi necessário otimizar as condições de reação, em termos da quantidade molar de base usada, bem como do tempo de reação antes e depois de adição do HCl. O aumento da quantidade molar para 4,7 equiv de base e alterar significativamente o tempo de reação depois de adicionar o HCl permitiu a síntese dos derivados com os substituintes metoxilo, nitro na posição *para* do anel B **24c**, **24e** com bons rendimentos (entrada 7 e 9, Tabela 2). Para os derivados **24a**, **24b** e **24d** foi preciso aumentar para 5 equiv molares a quantidade de base e otimizar o tempo de reação (entrada 1-5 e 8 Tabela 2), isto poderá dever-se ao facto dos cloretos de aroílo serem menos reativos.

**Tabela 2.** Condições reacionais usadas na síntese das 3-metilflavonas **24**

Entrada	Composto	Base (equiv)	Rendimento <b>24</b> (%)	Tempo antes HCl (h)	Tempo depois HCl (h)
<b>1</b>	<b>24a</b>	4,7	20	2	24
<b>2</b>	<b>24a</b>	5	40	19	44
<b>3</b>	<b>24a</b>	5	70	27	72
<b>4</b>	<b>24b</b>	5	34	16	27
<b>5</b>	<b>24b</b>	5	81	26	72
<b>6</b>	<b>24c</b>	4,5	13	3	2
<b>7</b>	<b>24c</b>	4,7	80	5	45
<b>8</b>	<b>24d</b>	5	90	19	44
<b>9</b>	<b>24e</b>	4,7	74	4,5	41

A síntese da 5,7-dimetoxi-3-metilflavona **24f** e da 5,7,4'-trimetoxi-3-metilflavona **24g** envolve dois passos adicionais na rota sintética (Esquema 48). O primeiro passo consiste na acilação do floroglucinol **84** com cloreto de propionilo **115** na presença de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ , seguida de metilação do intermediário formado nas posições 4' e 6' para obter a 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxipropiofenona **28** (45%).<sup>18</sup> As tentativas de otimização da síntese das 3-metilflavonas correspondentes **24f**, **24g**, permitiram obter os derivados pretendidos com rendimentos de 40% e 31% respetivamente (Entrada 6 e 9, Tabela 3).





Esquema 48

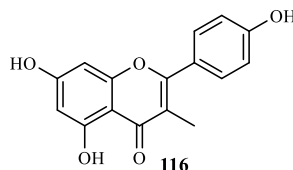
Tabela 3. Condições reacionais usadas para síntese das 3-metilflavonas **24f** e **24g**

Entrada	Composto	Base (equiv)	Rendimento <b>24</b> (%)	Tempo antes HCl (h)	Tempo depois HCl (h)
1	<b>24f</b>	4,7	16	5,5	24
2	<b>24f</b>	4,7	22	7	24
3	<b>24f</b>	4,8	-	15	24
4	<b>24f</b>	4,7	35	9	22
5	<b>24f</b>	5	26	13	53,5
6	<b>24f</b>	4,7	40	12	25
7	<b>24g</b>	4,7	18	23	24
8	<b>24g</b>	5	-	13	53,5
9	<b>24g</b>	4,7	31	12	25

Pode-se concluir que este método de síntese de 3-metilflavonas, comparativamente com os métodos descritos na literatura é muito vantajoso e mais eficiente, pois após a otimização das condições para cada um dos derivados, foi possível sintetizá-las com rendimentos muito bons. É de simples execução e menos demorado, permite num só passo fazer a esterificação, transposição e ciclização em 3-metilflavonas.<sup>118</sup>

Para os derivados com substituintes metoxilo no anel A os rendimentos obtidos foram moderados contudo foi possível reduzir o número de passos reacionais, relativamente aos métodos descritos para obter estes derivados e o processo de purificação torna-se mais simples uma vez que os compostos são obtidos num único passo reacional.<sup>118</sup>

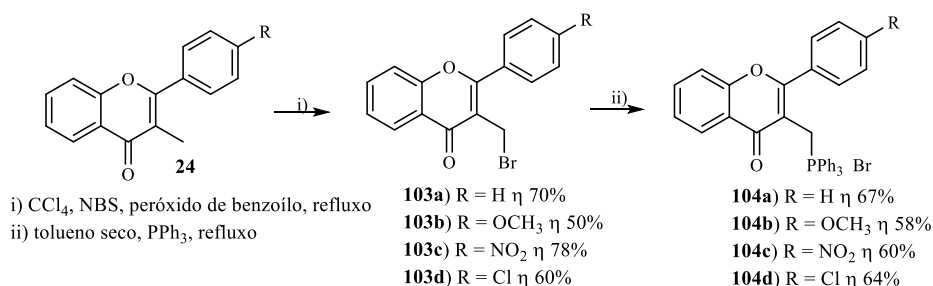
Esta nova rota sintética possibilitou a síntese total do composto natural, 3-metilapigenina **116** (Figura 23), obtida após a desproteção dos grupos metoxilo do derivado **24g** utilizando  $\text{BBr}_3$  em diclorometano seco.<sup>119</sup>

Figura 23. Estrutura da 3-metilapigenina **116**

### 2.3. Síntese de derivados de 3-metilflavonas

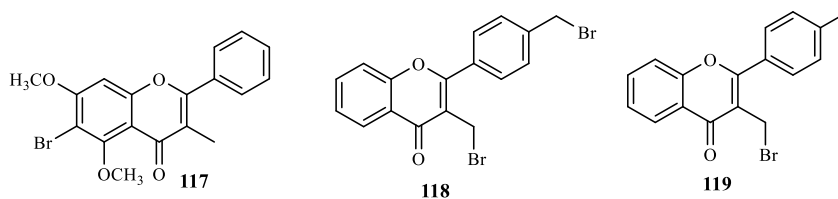
As 3-metilflavonas sintetizadas anteriormente foram bromadas no grupo metilo da posição 3 e posteriormente transformadas nos correspondentes sais de fosfônio. A bromação das 3-metilflavonas **24** foi efetuada utilizando como agente de bromação a *N*-bromosuccinimida e o peróxido de benzoílo como gerador de radicais, tendo-se obtido as 3-bromometilflavonas **103** em bons rendimentos. Foi preciso otimizar algumas condições da reação, nomeadamente o tempo de reação, quantidade do agente gerador de radicais e do agente de bromação. Para os derivados **103a** e **103b** utilizaram-se 1,3 equiv de *N*-bromosuccinimida, 0,2 equiv de peróxido de benzoílo e a reação esteve a refluxar durante 7 e 4 horas, respetivamente. Foram precisos 0,3 equiv de peróxido de benzoílo, 2 equiv de *N*-bromosuccinimida e tempos de reação superiores (23h) para obter os derivados **103c** e **103d** com bons rendimentos.

O passo seguinte consiste na síntese dos sais de fosfônio **104**, fazendo refluxar as 3-bromometilflavonas **103** com trifetilfosfina em tolueno seco. Conseguiu-se a síntese dos brometos de (flavon-3-ilmetil)trifenilfosfônios **104** em bons rendimentos (Esquema 49).



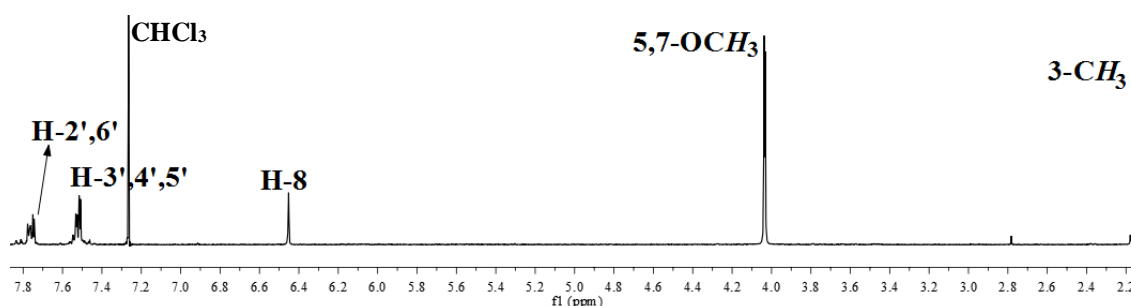
Esquema 49

As tentativas de bromação dos derivados **24b** e **24f** não produziram os compostos desejados. Foram testadas várias condições, algumas delas indicadas na tabela 4. No caso de bromação de **24f** não ocorreu na posição metilénica mas sim no anel A, uma vez que este se encontra ativado formando o composto **117**. No caso do derivado **24b** ocorre a bromação no grupo metilo da posição 3 mas também no grupo metilo da posição 4' **118** com um rendimento de 15%, obtendo o composto pretendido (3-bromometil-4'-metilflavona **119**) com um rendimento muito baixo (10%). Assim não foi possível continuar a rota sintética idealizada para estes derivados (Figura 24).



**Figura 24.** Estrutura de compostos obtidos na bromação das 3-metilflavonas **24f** e **24b**

Como se pode verificar pelos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 25) do composto **117**, o sinal correspondente ao grupo metilo da posição 3, continua no espectro e desaparece um sinal da zona aromática correspondente ao próton H-6.



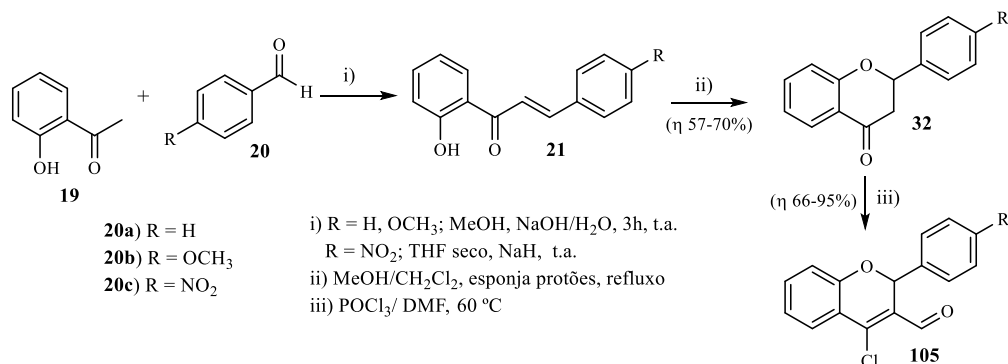
**Figura 25.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 6-bromo-5,7-dimetoxi-3-metilflavona **117**

**Tabela 4.** Condições reacionais utilizadas para a bromação das 3-metilflavonas **24b**, **24f**

Derivado	Gerador de radicais	Agente de halogenação	Condições reacionais	Produto da reação
<b>24b</b>	peróxido de benzoílo (0,3 equiv)	NBS (0,9 equiv)	Refluxo $\text{CCl}_4$ , 20 h	Degradação, produtos bromados posição 4' e metilo 3
<b>24b</b>	peróxido de benzoílo (0,4 equiv)	NBS (0,9 equiv)	Refluxo $\text{CCl}_4$ , 15 h	Degradação, produtos bromados posição 4' e metilo 3
<b>24b</b>	AIBN (0,4 equiv)	NBS (0,9 equiv)	50 °C, $\text{CCl}_4$	-
<b>24b</b>	peróxido de benzoílo (0,3 equiv)	NBS (1 equiv)	Refluxo $\text{CCl}_4$ , 6 h	-
<b>24b</b>	peróxido de benzoílo (0,3 equiv)	NBS (0,8 equiv)	Refluxo $\text{CCl}_4$ , 6 h	10% 3-bromometil-4-metilflavona
<b>24f</b>	peróxido de benzoílo (0,3 equiv)	NBS (1,2 equiv)	Refluxo $\text{CCl}_4$ , 5 h	Produto bromado anel A
<b>24f</b>	AIBN (0,3 equiv)	NBS (1 equiv)	Refluxo $\text{CH}_2\text{Cl}_2$	Produto bromado anel A
<b>24f</b>	AIBN (0,4 equiv)	NBS (1 equiv)	Refluxo $\text{CCl}_4$ , 1 h	Produto bromado anel A
<b>24f</b>	AIBN (0,3 equiv)	NBS (1 equiv)	t.a. $\text{CCl}_4$ , 16 h	Produto bromado anel A
<b>24f</b>	AIBN (0,3 equiv)	NBS (0,9 equiv)	Refluxo $\text{CCl}_4$ , 2 h	Produto bromado anel A
<b>24f</b>	AIBN (0,3 equiv)	NBS (0,9 equiv)	Banho de gelo, $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 2 h	Produto bromado anel A

## 2.4. Síntese de flavanonas e respectivos cromenos

O primeiro passo de síntese das flavanonas **32** inicia-se com a síntese das 2'-hidroxicalconas **21** (Esquema 50). Usou-se o método descrito na tese de Silva<sup>120</sup> para a síntese da 2'-hidroxicalcona **21a** e 2'-hidroxi-4-metoxicalcona **21b**. O método originou os compostos pretendidos com bons rendimentos (70 e 72%, respetivamente) depois de recrystalizados em etanol a quente e algumas gotas de éter de petróleo. Fez-se a adição de uma solução aquosa de hidróxido de sódio (60%) à mistura da 2'-hidroxiacetofenona em metanol, seguida de adição de benzaldeído passados 10 minutos e a reação ficou à temperatura ambiente durante o tempo necessário para o consumo total da 2'-hidroxiacetofenona. Para a síntese de 2'-hidroxi-4-nitrocalcona **21c** usou-se o método descrito por Barros *et al.*<sup>121</sup> Usou-se este método porque a reação não funcionou com o método descrito para a síntese dos outros derivados ocorrendo decomposição devido ao caráter fortemente sacador do grupo nitro. O método consiste em adicionar NaH à solução de 2'-hidroxiacetofenona em THF seco na hora, esta fica sob agitação à temperatura ambiente durante aproximadamente 10 minutos, sendo adicionado o benzaldeído logo a seguir. A 2'-hidroxi-4-nitrocalcona **21c** foi obtida com rendimento de 50%.

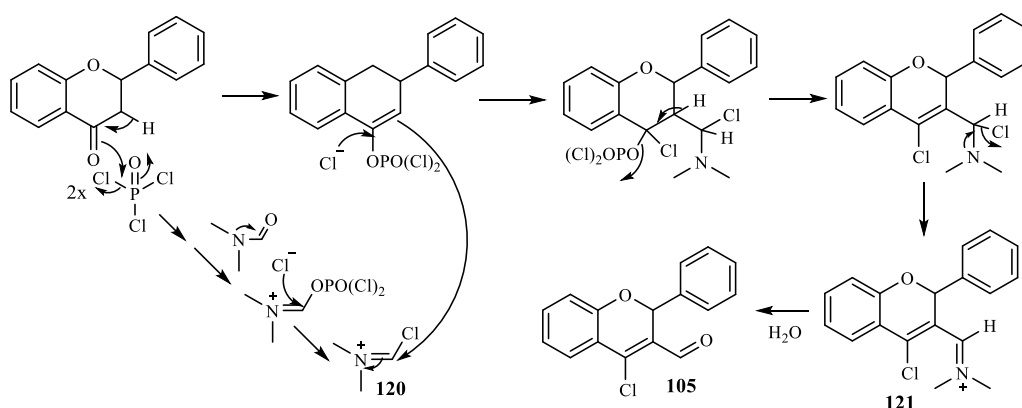


Esquema 50

Para obter as flavanonas **32** (Esquema 50) utilizou-se o método descrito por Silva,<sup>120</sup> que consiste na isomerização de 2'-hidroxicalconas em flavanonas utilizando esponja de prótons (amina terciária- *N,N,N',N'*-tetrametil-1,8-naftalenodiamina). O método é simples e os compostos foram obtidos com bons rendimentos (57-70%).

A formulação das flavanonas **32** foi realizada pelo método tradicional e já descrito na literatura, a formulação de Vilsmeier-Häack. Foram utilizados dois procedimentos distintos, um deles consiste em adicionar a flavanona a uma mistura arrefecida de POCl<sub>3</sub> (8

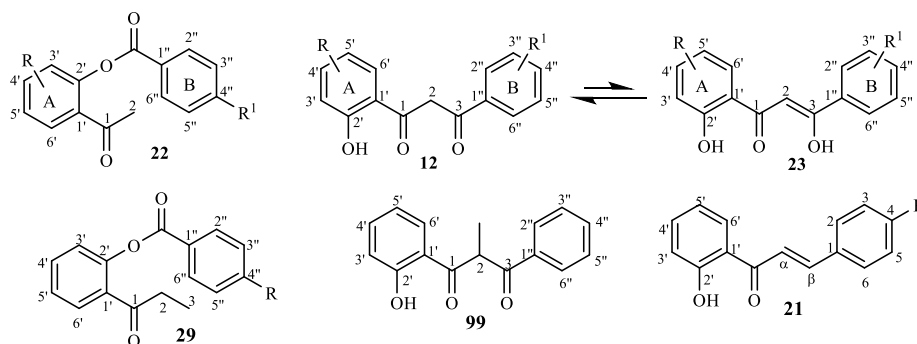
equiv) e DMF e deixá-la sob agitação a 60 °C durante 10-12 horas. O outro consiste em dissolver a flavanona em dicloroetano, e adicionar num banho de gelo a DMF e o  $\text{POCl}_3$  (10 equiv) ao mesmo tempo, ficando a mistura sob agitação a 50 °C durante 18 horas. Os melhores resultados foram obtidos com o primeiro método, para além disso não usa-se o dicloroetano que é um solvente tóxico. A solução passa de amarelo para um castanho avermelhado, findo o tempo de reação a mistura é vertida em água e gelo e é utilizada uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  para neutralizar o meio reacional. Os 2-aryl-4-cloro-2H-cromeno-3-carbaldeídos **105** foram obtidos com muito bons rendimentos (66-95%), e em alguns casos sem necessidade de purificação. O mecanismo proposto está representado no Esquema 51. O passo inicial mostra a formação *in situ* do reagente de Vilsmeier (sal de clorometil-imínio) **120**, este atua como eletrófilo na reação de substituição electrofílica com o composto aromático. O composto **121**, obtido nesta reação, é facilmente hidrolisado para originar o aldeído correspondente **105**.<sup>23</sup> A cloração do composto na posição 4 e consequente obtenção do composto **105** está relacionada com a reação da flavanona com o  $\text{POCl}_3$  (Esquema 51).<sup>21</sup>



Esquema 51

### 3. Caracterização estrutural dos compostos sintetizados

#### 3.1. Aspectos gerais dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos reagentes de partida



**Figura 26.** Estrutura e sistemas de numeração dos reagentes de partida

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos benzoatos de 2-acetilfenilo **22**, mostram alguns sinais característicos, que são comuns a todas as acetofenonas sintetizadas neste trabalho. Um destes sinais é o metilo do grupo acetilo que aparece em forma de singuleto a  $\delta$  2,47-2,57 ppm.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  das 3-aryl-1-(2-hidroxiaryl)propano-1,3-dionas **12**/3-aryl-3-hidroxi-1-(2-hidroxiaryl)prop-2-eno-1-onas **23** caracteriza-se pelo aparecimento de três singuletos a valores de ressonância elevados, correspondentes aos prótons  $2'\text{-OH}$  e  $3\text{-OH}$  a  $\delta$  11,75-13,50 ppm; 11,95-13,76 ppm e 15,32-15,79 ppm correspondentes à forma dicetônica e enólica, respetivamente. A ressonância dos prótons H-2 das formas tautoméricas são muito diferentes, embora surjam nos dois casos sob a forma de singuleto. Na forma enólica este sinal aparece na zona aromática a  $\delta$  6,78-7,34 ppm e na forma dicetônica surge a  $\delta$  4,50-4,57 ppm.

No caso dos benzoatos de 2-propionilfenilo **29**, observam-se os sinais correspondentes aos prótons H-3 como tripletos a  $\delta$  1,11-1,13 ppm e H-2 sob a forma de quartetos a  $\delta$  2,91-2,94 ppm.

As 3-aryl-1-(2-hidroxifenil)-2-metil-propano-1,3-diona **99** apresentam um sinal na zona mais desprotegida do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  correspondente ao próton  $2'\text{-OH}$  a  $\delta$  12,09-12,38 ppm e na zona mais protegida o próton H-2 (quarteto) e o grupo metilo (duplete) da mesma posição a  $\delta$  5,23-5,31 ppm e 1,60-1,62 ppm, respetivamente.

As 2'-hidroxicalconas **21** apresentam no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  os sinais correspondentes aos prótons H- $\alpha$  e H- $\beta$  a  $\delta$  7,55-7,77 ppm e 7,92-7,93 ppm, respetivamente, como dupletos com constantes de acoplamento típicos do sistema vinílicos com configuração *trans* ( $J \sim 16$  Hz). Na zona aromática dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  destes compostos surgem os sinais dos anéis A e B característicos do padrão de substituição de cada anel.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  também apresentam características típicas de cada tipo de composto, tais como:

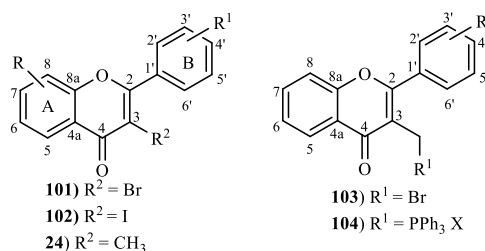
➤ nos benzoatos de 2-acetilfenilo **22** e benzoatos de 2-propionilfenilo **29** observam-se os sinais correspondentes ao carbono C-1 a  $\delta$  197,2-199,5 ppm e ao carbono do éster a  $\delta$  163,6-165,2 ppm. Podem ainda identificar-se os carbonos C-2 a  $\delta$  29,1-31,9 ppm e  $\delta$  34,2-35,1 ppm, respetivamente. É de salientar que os benzoatos de 2-propionilfenilo apresentam outro carbono na zona alifática correspondente ao C-3 a  $\delta$  8,11-8,21 ppm.

➤ Ambas as formas dicetónica **12** e enólica **23** apresentam sinais no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  que permite distingui-los, os carbonos C-1 e C-2' a  $\delta$  194,7-198,9 e 162,2-167,9 ppm, respetivamente. Na forma enólica podem identificar-se os carbonos C-2 e C-3 a  $\delta$  91,0-98,1 e 175,0-177,8 ppm, respetivamente.

➤ A 3-aryl-1-(2-hidroxifenil)-2-metil-propano-1,3-diona **99** também apresentam espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  semelhantes aos derivados **12**, no entanto os carbonos C-1 e C-3 surgem a valores superiores de desvios químicos,  $\delta$  203,3-203,5 e 195,0-196,3 ppm, respetivamente. O sinal do carbono C-2 surge a  $\delta \sim 50$  ppm e aparece um novo sinal na zona alifática correspondente ao 2- $\text{CH}_3$  a  $\delta$  11,7-14,5 ppm.

Não foram efetuadas caracterizações completas das 2'-hidroxicalconas **21** uma vez que encontram-se bem caracterizadas na literatura.<sup>24, 120</sup>

### 3.2. Caracterização estrutural de flavonas 3-substituídas

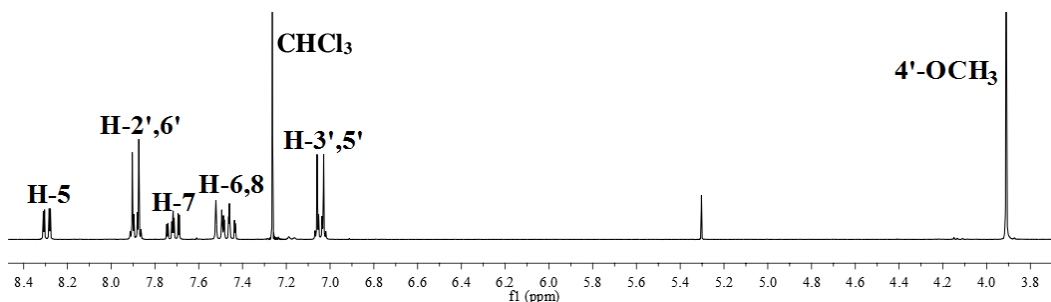


**Figura 27.** Estrutura de flavonas com diversos substituintes na posição 3

A análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das 3-bromoflavonas **101** permitiu identificar na zona alifática os sinais em forma de singuleto correspondentes aos substituintes metoxilos nos anéis A e B a  $\delta$  3,88-3,99 ppm. Na zona aromática pode-se identificar os sinais correspondentes aos prótons do anel A e B. O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dos derivados 5,7-dimetoxilados apresentam dois sinais correspondentes aos prótons H-6 e H-8 sob a forma de dupletos, com constante típica de acoplamento *meta* ( $J \sim 2,3$  Hz). Quando este anel não apresenta substituintes vê-se na zona aromática 2 sinais sob a forma de duplos dupletos correspondentes aos prótons H-5 e o H-8, sendo que o H-5 aparece a desvios superiores devido aos efeitos mesomérico e anisotrópico desprotetor do grupo carbonilo da posição 4, e também os sinais sob a forma de duplos dupletos de dupletos correspondente aos prótons H-6 e H-7 sendo o H-7 o mais desprotegido (Tabela 5).

No anel B o padrão de substituição causa grandes alterações no espectro. A presença de substituintes sacadores e dadores de elétrons na posição 4' ( $\text{NO}_2$ , Cl,  $\text{OCH}_3$ ,  $\text{CH}_3$ ) origina um sistema de spins AB para os sinais dos prótons do anel B da flavona (exemplo apresentado na Figura 28). No entanto, os sinais atribuídos à ressonância dos prótons H-2',6' aparecem a desvios inferiores ao H-3',5' na presença de grupos sacadores de elétrons e verifica-se o contrário na presença de grupos dadores de elétrons. Isto é explicado pelo efeito protetor *orto/para* de grupos dadores de elétrons e o efeito desprotetor *orto* dos grupos sacadores de elétrons.

A presença de dois substituintes metoxilo nas posições 3' e 4' implicam a não equivalência dos prótons do anel B, os quais originam três sinais característicos de um anel aromático trissubstituído. Podem observar-se os sinais dos prótons H-2', H-5' e H-6' do composto **101i** que aparecem como dupletos e duplo duplete a  $\delta$  7,40 ppm; 6,99 ppm e 7,49 ppm, respetivamente. Quando o anel B não possui substituintes, os sinais aparecem como multipletos, como são descritos para o composto **101a** (Tabela 5).



**Figura 28.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 3-bromo-4'-metoxiflavona **101c**



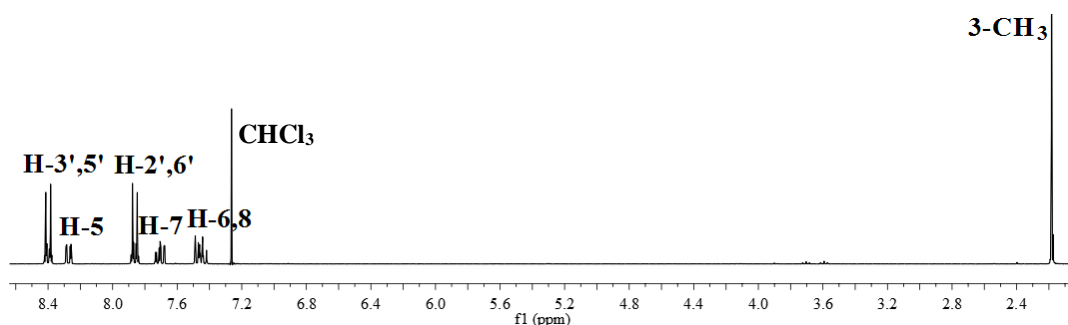
Relativamente ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-iodo-4'-nitroflavona **102a** é semelhante ao apresentado pelas 3-bromo-4'-nitroflavonas **101e** (Tabela 5, composto **102a**).

**Tabela 5.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS), constantes de acoplamento ( $J$ , Hz) e multiplicidade do RMN de  $^1\text{H}$  das 3-bromoflavonas **101a-i** e da 3-iodoflavona **102a**

	H-5	H-6	H-7	H-8	H-2'	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'
<b>101a</b> $\delta$ (ppm)	8,31	7,48	7,73	7,51	7,84-7,88	7,54-7,58	7,54-7,58	7,54-7,58	7,84-7,88
$J$ (Hz)	1,6 e 8,3	7,1 e 8,3	1,6; 7,1 e 8,3	8,3					
multiplicidade	dd	ddlargo	ddd	dlargo	m	m	m	m	m
<b>101b</b> $\delta$ (ppm)	8,31	7,44	7,72	7,51	7,78	7,34		7,34	7,78
$J$ (Hz)	1,7 e 8,1	7,1 e 8,1	1,7; 7,1 e 8,1	8,1	8,2	8,2	-	8,2	8,2
multiplicidade	dd	ddlargo	ddd	dlargo	d	d		d	d
<b>101c</b> $\delta$ (ppm)	8,29	7,46	7,72	7,52	7,89	7,04		7,04	7,89
$J$ (Hz)	1,7 e 8,3	1,7; 7,6 e 8,3	1,7; 7,6 e 8,3	1,7 e 8,3	2,0 e 9,0	2,0 e 9,0	-	2,0 e 9,0	2,0 e 9,0
multiplicidade	dd	ddd	ddd	dd	dd	dd		dd	dd
<b>101d</b> $\delta$ (ppm)	8,30	7,47	7,74	7,51	7,83	7,52		7,52	7,83
$J$ (Hz)	1,7 e 8,3	7,1 e 8,3	1,7; 7,1 e 8,3	8,3	2,0 e 9,0	9,0	-	9,0	2,0 e 9,0
multiplicidade	dd	ddlargo	ddd	d largo	dd	d		d	dd
<b>101e</b> $\delta$ (ppm)	8,31	7,52	7,78	7,54	8,06	8,41		8,41	8,06
$J$ (Hz)	1,7 e 8,1	7,3 e 8,1	1,7; 7,3 e 8,1	8,1	8,5	8,5	-	8,5	8,5
multiplicidade	dd	ddlargo	ddd	dlargo	d	d		d	d
<b>101f</b> $\delta$ (ppm)	8,29	7,48	7,73	7,52	7,46			7,01	7,54
$J$ (Hz)	1,7 e 8,3	1,7; 7,1 e 8,3	1,7; 7,1 e 8,3	8,3	2,1	-	-	8,5	2,1 e 8,5
multiplicidade	dd	ddd	ddd	dlargo	d			d	dd
<b>101g</b> $\delta$ (ppm)		6,39		6,47	7,82-7,85	7,49-7,54	7,49-7,54	7,49-7,54	7,82-7,85
$J$ (Hz)	-	2,3	-	2,3					
multiplicidade		d		d	m	m	m	m	m
<b>101h</b> $\delta$ (ppm)		6,38		6,47	7,85	7,01		7,01	7,85
$J$ (Hz)	-	2,3	-	2,3	2,0 e 9,0	2,0 e 9,0	-	2,0 e 9,0	2,0 e 9,0
multiplicidade		d		d	dd	dd		dd	dd
<b>101i</b> $\delta$ (ppm)		6,40		6,49	7,40			6,99	7,49
$J$ (Hz)	-	2,3	-	2,3	2,1	-	-	8,5	2,1 e 8,5
multiplicidade		d		d	d			d	dd
<b>102a</b> $\delta$ (ppm)	8,30	7,51	7,77	7,52	7,99	8,40		8,40	7,99
$J$ (Hz)	1,7 e 8,1	7,1 e 8,1	1,7; 7,1 e 8,1	8,1	2,0 e 9,0	2,0 e 9,0	-	2,0 e 9,0	2,0 e 9,0
multiplicidade	dd	ddlargo	ddd	dlargo	dd	dd		dd	dd

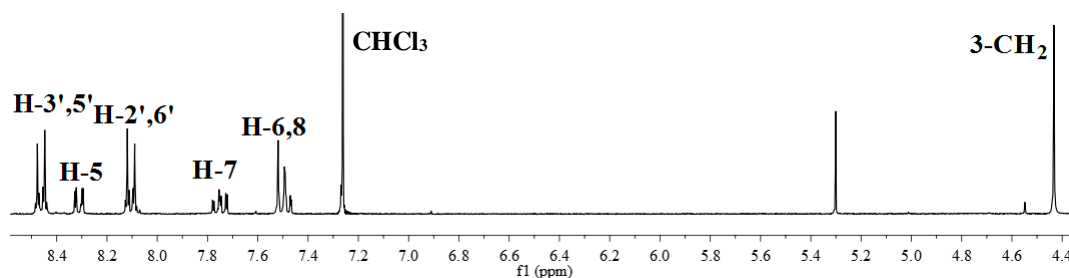
Apesar de existir na literatura a caracterização completa das 3-metilflavonas sintetizadas, foi feita um novo estudo de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  com o objetivo de esclarecer algumas dúvidas sobre alguns desvios químicos atribuídos anteriormente.<sup>20,119</sup>

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das 3-metilflavonas **24** (Figura 29) observa-se na zona alifática um sinal em forma de singuleto correspondente a três prótons do grupo metilo da posição 3 a  $\delta$  2,09-2,19 ppm. Os sinais da zona aromática são semelhantes aos das 3-bromoflavonas, sendo os desvios químicos de cada anel dependentes do padrão de substituição (Tabela 6).<sup>119</sup>



**Figura 29.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 3-metil-4'-nitroflavona **24e**

Relativamente ao espectro de RMN de  $^1\text{H}$  das 3-bromometilflavonas **103** (Figura 30), a única característica a destacar nestes espectros é um singuleto correspondente aos dois prótons metilénicos da posição 3 a  $\delta$  4,43-4,67 ppm na zona alifática. Os desvios químicos atribuídos aos prótons da zona aromática (anel A e B) dependem do padrão de substituição dos anéis; a presença do bromo na estrutura não altera os desvios químicos comparativamente com a 3-metilflavona (Tabela 6).



**Figura 30.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 3-bromometil-4'-nitroflavona **103c**

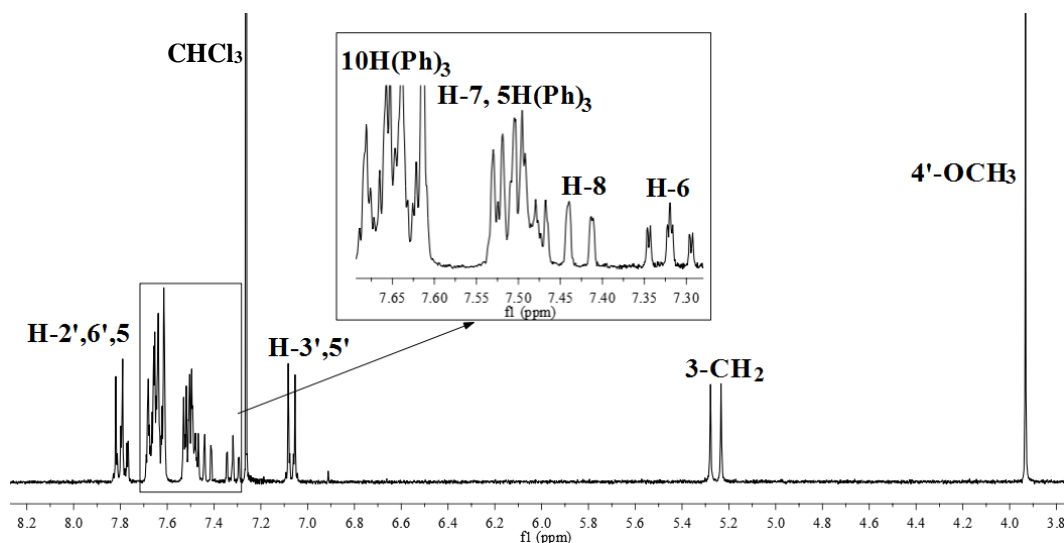
Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos brometos de (flavon-3-ilmetil)trifenilfosfónio **104** (Figura 31) apresentam um sinal sob a forma de duplete correspondente a dois prótons a  $\delta$  5,19-5,26 ppm, correspondente aos prótons metilénicos. Este sinal aparece sob a forma de duplete devido ao acoplamento dos prótons metilénicos com o átomo de fósforo, apresentando uma constante de acoplamento característica ( $J \sim 13,6\text{-}14,0$  Hz).

Na zona aromática, é possível identificar os prótons correspondentes ao anel A e B (Tabela 6). Contudo neste caso, devido a presença de três fenilos da trifenilfosfina na zona aromática aparecem outros sinais sob a forma de multipletos correspondente aos 15 prótons destes anéis.

O próton H-5 neste caso aparece a desvios químicos inferiores aos encontrados nos compostos **24** e **103**, com uma diferença de aproximadamente  $\Delta\delta \sim -0,5$  ppm.

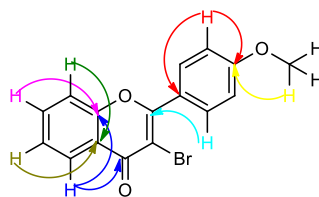
**Tabela 6.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS), constantes de acoplamento (*J*, Hz) e multiplicidade do RMN de <sup>1</sup>H das 3-metilflavonas **24** e outros derivados **103** e **104**

	<b>H-5</b>	<b>H-6</b>	<b>H-7</b>	<b>H-8</b>	<b>H-2',6'</b>	<b>H-3',5'</b>	<b>H-4'</b>
<b>24a</b> δ(ppm)	8,25	7,39	7,63	7,44	7,65-7,67	7,50-7,53	7,50-7,53
<i>J</i> (Hz)	1,7 e 8,2	7,0 e 8,2	7,0 e 8,2	8,2			
multiplicidade	dd	ddlargo	ddlargo	dlargo	m	m	m
<b>24b</b> δ(ppm)	8,26	7,39	7,65	7,45	7,55	7,33	
<i>J</i> (Hz)	1,3 e 8,1	1,3; 7,0 e 8,1	1,3; 7,0 e 8,1	1,3 e 8,1	8,0	8,0	-
multiplicidade	dd	ddd	ddd	dd	dlargo	dlargo	
<b>24c</b> δ(ppm)	8,26	7,39	7,65	7,45	7,62	7,04	
<i>J</i> (Hz)	1,1 e 8,2	1,1; 7,0 e 8,2	1,1; 7,0 e 8,0	1,1 e 8,2	2,4 e 9,3	2,4 e 9,3	-
multiplicidade	dd	ddd	ddd	dd	dd	dd	
<b>24d</b> δ(ppm)	8,25	7,40	7,66	7,44	7,50	7,60	
<i>J</i> (Hz)	1,3 e 8,3	1,3; 7,0 e 8,3	1,3; 7,0 e 8,3	1,3 e 8,3	2,0 e 9,0	2,0 e 9,0	-
multiplicidade	dd	ddlargo	ddd	dd	dd	dd	
<b>24e</b> δ(ppm)	8,27	7,43	7,72	7,48	7,87	8,40	
<i>J</i> (Hz)	1,7 e 8,1	1,7; 7,0 e 8,1	1,7; 7,0 e 8,1	1,7 e 8,1	2,2 e 9,1	2,2 e 9,1	-
multiplicidade	dd	ddd	ddd	dd	dd	dd	
<b>24f</b> δ(ppm)		6,36		6,45	7,61-7,64	7,49-7,52	7,49-7,52
<i>J</i> (Hz)	-	2,3	-	2,3			
multiplicidade		d		d	m	m	m
<b>24g</b> δ(ppm)		6,34		6,44	7,58	7,01	
<i>J</i> (Hz)	-	2,3	-	2,3	2,1 e 6,9	2,1 e 6,9	-
multiplicidade		d		d	dd	dd	
<b>103a</b> δ(ppm)	8,29	7,46	7,69	7,48	7,90	7,59	7,51-7,56
<i>J</i> (Hz)	1,7 e 8,2	7,3 e 8,2	7,3 e 8,2	8,2	2,3 e 9,0	2,3 e 9,0	
multiplicidade	dd	ddlargo	ddlargo	dlargo	dd	dd	m
<b>103b</b> δ(ppm)	8,24	7,42	7,68	7,49	7,74	7,05	
<i>J</i> (Hz)	1,6 e 8,0	7,0 e 8,0	1,6; 7,0 e 8,0	8,0	2,0 e 8,9	2,0 e 8,9	-
multiplicidade	dd	ddlargo	ddd	dlargo	dd	dd	
<b>103c</b> δ(ppm)	8,31	7,49	7,75	7,50	8,11	8,46	
<i>J</i> (Hz)	1,7 e 8,0	7,0 e 8,0	1,7; 7,0 e 8,0	8,0	2,0 e 9,0	2,0 e 9,0	-
multiplicidade	dd	ddlargo	ddd	dlargo	dd	dd	
<b>103d</b> δ(ppm)	8,30	7,46	7,72	7,48	7,58	7,85	
<i>J</i> (Hz)	1,7 e 8,0	7,0 e 8,0	1,7; 7,0 e 8,0	8,0	2,0 e 9,0	2,0 e 9,0	-
multiplicidade	dd	ddlargo	ddd	dlargo	dd	dd	
<b>104a</b> δ(ppm)	7,81	7,35	7,68	7,44	7,74-7,78	7,58-7,61	7,58-7,61
<i>J</i> (Hz)	1,5 e 8,1	7,1 e 8,1	1,5; 7,1 e 8,1	8,1			
multiplicidade	dd	ddlargo	ddd	dlargo	m	m	m
<b>104b</b> δ(ppm)	7,78	7,32	7,47-7,53	7,43	7,80	7,07	
<i>J</i> (Hz)	1,3 e 8,0	1,3; 7,0 e 8,0		8,0	2,0 e 9,0	2,0 e 9,0	-
multiplicidade	dd	ddd	m	dlargo	dd	dd	
<b>104c</b> δ(ppm)	7,81	7,37	7,62-7,73	7,45-7,51	7,30	7,30	
<i>J</i> (Hz)	1,3 e 8,0	7,0 e 8,0			8,9	8,9	-
multiplicidade	dd	ddlargo	m	m	d	d	
<b>104d</b> δ(ppm)	7,77	7,34	7,61-7,71	7,43	7,61-7,71	7,87	
<i>J</i> (Hz)	1,3 e 8,0	1,3; 7,0 e 8,0		8,0		2,3 e 9,0	-
multiplicidade	dd	ddd	m	dlargo	m	dd	



**Figura 31.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de brometo de (4'-metoxiflavon-3-ilmetil)trifenilfosfônio **104b**

Tal como no caso dos sinais dos prótons, os sinais dos carbonos do anel A e B vão ser influenciados pela presença de substituintes. Os carbonos protonados aparecem como sinais de grande intensidade, enquanto os não protonados aparecem com menor intensidade. A presença de substituintes bromo e iodo em C-3 nos compostos **101** e **102** faz com que este carbono surja a  $\delta$  108,4-110,9 e 89,5 ppm, respetivamente (Tabela 7). A identificação dos sinais dos carbonos protonados e não protonados foi possível recorrendo a técnicas bidimensionais de HSQC ( $^1J_{\text{H/C}}$ ) e HMBC ( $^3J_{\text{H/C}}$ ). O HSQC permitiu identificar a ressonância dos carbonos diretamente ligados a prótons e o HMBC permite confirmar a ressonância de carbonos protonados e identificar as ressonâncias dos carbonos que distam duas ou três ligações de determinado próton (Figura 32).



**Figura 32.** Conetividades observadas no espectro de HMBC da 3-bromo-4'-metoxiflavona **101c**

O assinalamento de todos os carbonos das 3-metilflavonas **24** foram efetuadas mais uma vez recorrendo aos espectros bidimensionais de HSQC ( $^1J_{\text{H/C}}$ ) e HMBC ( $^3J_{\text{H/C}}$ ). Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  apresentam o sinal na zona mais protegida do espectro correspondente ao carbono do grupo metilo da posição 3 a  $\delta$  11,6-11,9 ppm. Podem ainda destacar o C-6 e o C-8 a desvios químicos 95,7-95,8 ppm e 92,2 ppm, respetivamente,

resultante da presença de grupos metoxilos nas posições C-5 e C-7 nos compostos **24f** e **24g**.

A presença de diferentes substituintes na posição *para* do anel B têm o efeito mesomérico protetor nas posições *orto*, grupos dadores de elétrons (ex. **24g**) e por outro lado grupos sacadores de elétrons têm o efeito mesomérico desprotetor nas posições *orto* (ex. **24e**).

**Tabela 7.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 3-bromoflavonas **101**, 3-iodoflavona **102a** e 3-metilflavonas **24**

	<b>101a</b>	<b>101b</b>	<b>101c</b>	<b>101d</b>	<b>101e</b>	<b>101f</b>	<b>102a</b>	<b>24a</b>	<b>24b</b>	<b>24c</b>	<b>24d</b>	<b>24e</b>	<b>24f</b>	<b>24g</b>
<b>C-2</b>	163,4	162,1	161,8	160,8	159,4	161,7	161,9	160,9	161,2	160,9	159,7	158,2	158,3	158,1
<b>C-3</b>	110,8	108,9	108,5	109,4	110,4	108,6	89,5	117,4	117,3	116,9	117,8	118,7	118,4	118,5
<b>C-4</b>	173,3	173,2	173,2	173,0	172,6	173,2	174,0	178,8	179,0	178,9	178,7	178,4	177,7	177,8
<b>C-5</b>	126,6	126,5	126,5	126,6	130,6	126,5	126,8	125,8	125,9	125,8	125,9	125,9	163,7	163,6
<b>C-6</b>	125,7	125,6	125,6	125,9	123,6	125,6	126,3	124,6	124,6	124,6	124,8	125,2	95,8	95,7
<b>C-7</b>	134,2	134,1	134,0	134,3	134,7	134,1	134,6	133,2	133,2	133,2	133,4	133,9	160,9	160,7
<b>C-8</b>	117,9	117,8	117,7	117,8	117,9	117,8	117,6	117,8	117,9	117,8	117,7	117,8	92,2	92,2
<b>C-8a</b>	159,4	155,6	155,5	155,5	155,6	155,5	155,8	156,0	156,1	156,0	156,0	156,0	159,7	159,6
<b>C-4a</b>	121,7	121,8	121,7	121,7	121,7	121,7	119,9	122,8	122,5	122,4	122,4	122,3	108,1	108,0
<b>C-1'</b>	132,8	133,7	124,9	131,1	138,6	125,0	140,7	133,3	130,6	125,7	131,8	139,3	133,4	125,7
<b>C-2'</b>	129,3	129,3	131,2	130,7	126,2	112,3	130,8	128,8	129,1	130,5	128,8	130,2	128,9	130,4
<b>C-3'</b>	131,1	129,0	113,6	128,7	126,7	148,4	123,6	128,3	128,9	113,8	130,3	123,7	128,3	113,7
<b>C-4'</b>	128,3	141,7	161,7	137,4	148,9	151,4	148,9	130,1	140,5	161,0	136,4	148,5	129,9	160,8
<b>C-5'</b>	131,1	129,0	113,6	128,7	126,2	110,5	123,6	128,3	128,9	113,8	130,3	123,7	128,3	113,7
<b>C-6'</b>	129,3	129,3	131,2	130,7	126,7	123,1	130,8	128,8	129,1	130,5	128,8	130,2	128,9	130,4
<b>3-CH<sub>3</sub></b>	-	-	-	-	-	-	-	11,7	11,8	11,9	11,7	11,7	11,6	11,6

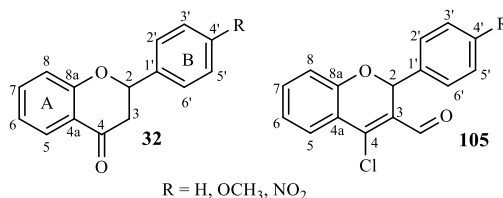
A interpretação dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 3-bromometilflavonas **103** e brometos de (flavon-3-ilmetil)trifenilfosfônio **104** foi realizada com a ajuda de espectros bidimensionais de HSQC e HMBC que permitiu identificar os carbonos protonados e carbonos não protonados (Tabela 8).

No caso dos brometos de (flavon-3-ilmetil)trifenilfosfônio aparecem mais três sinais muito intensos correspondentes à ressonâncias dos carbonos C-2,6; C-3,5 e C-4 dos anéis da trifenilfosfina (Tabela 8). Neste espectro também se identifica o sinal do carbono metilénico  $\text{CH}_2\text{-PPh}_3$ , que surge a  $\delta$  23,2-23,8 ppm, em forma de dupletos ( $J \approx 50$  ppm), devido ao acoplamento com o átomo de fósforo.

**Tabela 8.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 3-bromometilflavonas **103** e brometos de (flavon-3-ilmetiltrifenil)fosfônio **104**

	103a	103b	103c	103d	104a	104b	104c	104d
4'-OCH <sub>3</sub>	-	55,5	-	-	-	55,9	-	-
3-CH <sub>2</sub>	26,2	30,9	24,8	25,8	23,7	23,8	23,2	23,3
C-2	163,9	163,8	161,0	162,6	164,9	164,8	162,3	163,7
C-3	118,1	118,0	119,8	118,9	111,7	110,9	112,7	111,8
C-4	176,5	176,6	176,0	176,3	176,6	176,6	176,1	176,4
C-5	126,1	126,1	126,3	126,2	125,7	125,5	126,0	125,7
C-6	125,4	125,3	125,9	125,6	125,4	125,3	125,5	125,4
C-7	134,1	133,9	134,6	134,2	134,5	134,4	134,5	134,5
C-8	118,0	117,9	118,0	117,9	118,3	118,3	118,0	118,0
C-8a	156,0	156,0	157,4	155,9	155,7	155,7	155,6	155,6
C-4a	125,2	122,7	122,7	122,8	121,4	119,5	119,2	119,1
C-1'	132,1	130,3	137,9	130,5	131,5	129,9	136,7	121,3
C-2'	128,2	130,0	129,5	129,2	129,0	130,9	130,8	134,6
C-3'	128,8	114,2	124,1	129,6	129,8	115,1	124,5	130,6
C-4'	128,6	161,8	149,0	137,5	129,7	162,0	149,2	137,8
C-5'	128,8	114,2	124,1	129,6	129,8	115,1	124,5	130,6
C-6'	128,2	130,0	129,5	129,2	129,0	130,9	130,8	134,6
C-2,6 (Ph) <sub>3</sub>	-	-	-	-	130,9	133,8	133,8	133,9
C-3,5 (Ph) <sub>3</sub>	-	-	-	-	133,9	134,0	129,9	129,7
C-4 (Ph) <sub>3</sub>	-	-	-	-	134,0	-	133,9	129,9

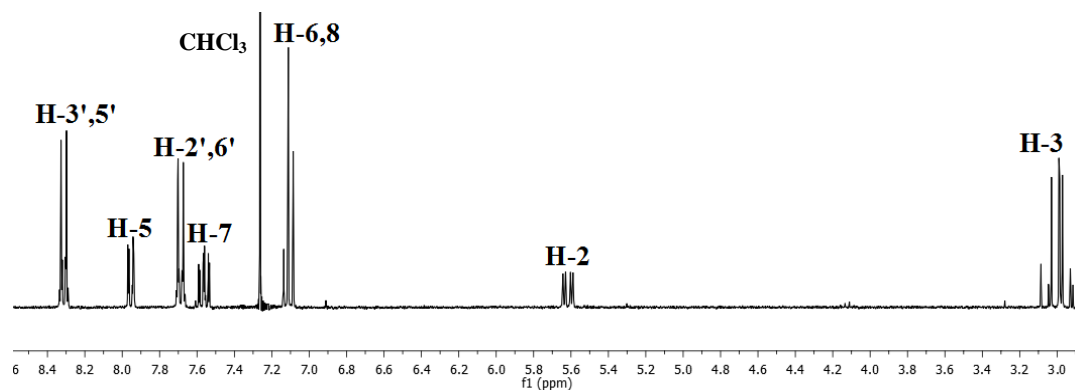
### 3.3. Caracterização estrutural de flavanonas e de 2-aryl-4-cloro-2H-cromeno-3-carbaldeídos

**Figura 33.** Estrutura das flavanonas **32** e dos 2-aryl-4-cloro-2H-cromeno-3-carbaldeídos **105**

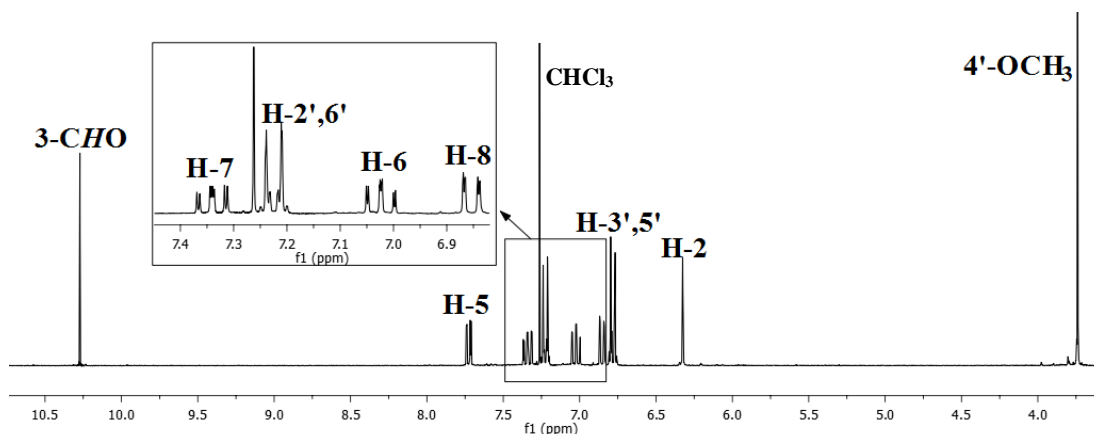
Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  das flavanonas **32** são semelhantes ao das flavonas. Na zona alifática do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (na Figura 34 apresenta-se um exemplo), os prótons da posição 3 a valores de ressonância  $\delta$  2,87-3,12 ppm, sob a forma de dois duplos dupletos devido ao acoplamento geminal ( $J \sim 17$  Hz) um com o outro e vicinal com o próton da posição 2. O próton da posição 2 surge a valores de ressonância  $\delta$  5,44-5,62 ppm, sob a forma de duplo duplete ( $J_{trans} \sim 12-13$  Hz,  $J_{cis} \sim 2-4$  Hz) devido ao acoplamento com os dois prótons não equivalentes da posição 3 (Tabela 9).

Comparando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dos 2-aryl-4-cloro-2H-cromeno-3-carbaldeídos **105** (Figura 35) com o das flavanonas **32** verificou-se o desaparecimento dos sinais típicos dos prótons H-2 e H-3 existentes no espectro da flavanona **32**, aparecendo um singuleto na zona aromática ( $\delta$  6,33-6,47 ppm) correspondente ao próton H-2 e outro

singuleto na zona mais desprotegida ( $\delta$  10,27-10,32 ppm) resultante do protão do grupo formilo da posição 3 dos cromenocarbaldeídos **105** (na Figura 35 apresenta-se um exemplo).



**Figura 34.** Espectro da RMN de  $^1\text{H}$  de 4'-nitroflavanona **32c**



**Figura 35.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 4-cloro-2-(4-metoxifenil)-2H-cromeno-3-carbaldeído **105b**

Nos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das flavanonas **32** e dos 2-aril-4-cloro-2H-cromeno-3-carbaldeídos **105** os protões H-5 e H-7 apresentam valores de ressonância superiores aos dos protões H-8 e H-6 (Tabela 9). No caso das flavanonas **32** o protão H-5 sofre os efeitos mesomérico e anisotrópico desprotetor do grupo carbonilo da posição 4, enquanto nos 2-aril-4-cloro-2H-cromeno-3-carbaldeídos **105** o protão H-5 sofre o efeito desprotetor devido a nuvem eletrónica do átomo de cloro, um átomo volumoso que provoca a repulsão da nuvem electrónica do átomo de hidrogénio e consequente desproteção. O protão H-7 sofre o efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo C-4. Ainda assim esses efeitos são mais pronunciados nas flavanonas **32** do que nos 2-aril-4-cloro-2H-cromeno-3-carbaldeídos **105** como se pode constatar pelos desvios químicos apresentados na Tabela 9.

**Tabela 9.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de flavanonas **32** e 2-aril-4-cloro-2*H*-cromeno-3-carbaldeídos **105**

	<b>32a</b> $\delta$ (ppm) <i>J</i> (Hz) multiplicidade	<b>32b</b> $\delta$ (ppm) <i>J</i> (Hz) multiplicidade	<b>32c</b> $\delta$ (ppm) <i>J</i> (Hz) multiplicidade	<b>105a</b> $\delta$ (ppm) <i>J</i> (Hz) multiplicidade	<b>105b</b> $\delta$ (ppm) <i>J</i> (Hz) multiplicidade	<b>105c</b> $\delta$ (ppm) <i>J</i> (Hz) multiplicidade
<b>H-2</b>	5,50 2,3 e 13,0 dd	5,44 2,8 e 13,0 dd	5,62 4,2 e 12,0 dd	6,40 s	6,33 s	6,47 s
<b>H-3<sub>ax</sub></b>	3,11 13,0 e 16,3 dd	3,12 13,0 e 16,7 dd	2,99 16,8 qd	-	-	-
<b>H-3<sub>eq</sub></b>	2,90 2,3 e 16,3 dd	2,87 2,8 e 16,7 dd	2,99 16,8 qd	-	-	-
<b>H-5</b>	7,94 1,3 e 8,1 dd	7,94 8,1 dlargo	7,95 1,8 e 8,1 dd	7,72 1,3 e 8,1 dd	7,73 1,3 e 8,0 dd	7,74 1,3 e 8,1 dd
<b>H-6</b>	7,07 1,3; 7,1 e 8,1 ddd	7,06 7,0 e 8,1 ddlargo	7,13 1,8 e 8,1 ddlargo	7,03 1,3; 7,1 e 8,1 ddd	7,02 1,3; 7,1 e 8,0 ddd	7,08 1,3; 7,1 e 8,1 ddd
<b>H-7</b>	7,52 1,3; 7,1 e 8,1 ddd	7,51 7,0 e 8,1 ddlargo	7,58 1,8; 7,0 e 8,1 ddd	7,35 1,3; 7,1 e 8,1 ddd	7,33 1,3; 7,1 e 8,0 ddd	7,42 1,3; 7,1 e 8,1 ddd
<b>H-8</b>	7,06 1,3 e 8,1 dd	7,04 8,1 dlargo	7,10 8,1 dlargo	6,89 1,3 e 8,1 dd	6,85 1,3 e 8,0 dd	6,97 1,3 e 8,1 dd
<b>H-2'</b>	7,39-7,53 m	7,42 2,1 e 9,0 dd	7,69 2,2 e 9,1 dd	7,25-7,31 m	7,22 9,2 dlargo	7,47 9,0 dlargo
<b>H-3'</b>	7,39-7,53 m	6,97 2,1 e 9,0 dd	8,31 2,2 e 9,1 dd	7,25-7,31 m	6,79 9,2 dlargo	8,13 9,0 dlargo
<b>H-4'</b>	7,39-7,53 m	-	-	7,25-7,31 m	-	-
<b>H-5'</b>	7,39-7,53 m	6,97 2,1 e 9,0 dd	8,31 2,2 e 9,1 dd	7,25-7,31 m	6,79 9,2 dlargo	8,13 9,0 dlargo
<b>H-6'</b>	7,39-7,53 m	7,42 2,1 e 9,0 dd	7,69 2,2 e 9,1 dd	7,25-7,31 m	7,22 9,2 dlargo	7,47 9,0 dlargo
<b>3-CHO</b>	-	-	-	10,30 s	10,27 s	10,32 s

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das flavanonas **32** apresentam sinais característicos correspondentes aos carbonos C-2 ( $\delta$  78,3-79,6 ppm) e C-3 ( $\delta$  44,4-44,7 ppm).

Os assinalamentos dos carbonos das flavanonas **32** foram feitos recorrendo a espectros bidimensionais (HMBC e HSQC). O espectro HMBC permitiu identificar os carbonos não protonados como por exemplo o C-4, C-8a e C-4a a  $\delta$  192,0-192,7; 160,9-



165,5 e 120,2-121,0 ppm, respetivamente. Por seu lado, o espectro de HSQC permitiu identificar os carbonos protonados como o C-5, C-6, C-7 e C-8 a  $\delta$  127,0-127,2; 121,6-122,2; 136,2-136,5 e 118,1 ppm respetivamente (Tabela 10).

**Tabela 10.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  das flavanonas **32** e dos 2-aril-4-cloro-2*H*-cromeno-3-carbaldeídos **105**

	<b>32a</b>	<b>32b</b>	<b>32c</b>	<b>105a</b>	<b>105b</b>	<b>105c</b>
<b>C-2</b>	79,6	79,3	78,3	75,0	74,9	73,8
<b>C-3</b>	44,7	44,4	44,6		126,9	126,0
<b>C-4</b>	192,0	192,3	190,7	143,9	143,9	144,5
<b>C-4a</b>	121,0	120,8	120,2	120,0	120,0	119,0
<b>C-5</b>	127,0	127,0	127,2	126,6	126,4	126,9
<b>C-6</b>	121,6	121,5	122,2	122,0	121,9	122,7
<b>C-7</b>	136,2	136,2	136,5	134,5	134,4	135,1
<b>C-8</b>	118,1	118,1	118,1	117,4	117,5	117,4
<b>C-8a</b>	165,5	161,6	160,9	155,1	155,0	154,6
<b>C-1'</b>	138,7	130,7	146,1	138,1	130,1	145,6
<b>C-2'</b>	128,9	127,7	126,8	126,8	128,3	127,6
<b>C-3'</b>	126,1	114,2	124,1	128,5	113,9	123,8
<b>C-4'</b>	128,8	159,9	145,8	128,8	143,9	147,2
<b>C-5'</b>	126,1	114,2	124,1	128,5	113,9	123,8
<b>C-6'</b>	128,9	127,7	126,8	126,8	128,3	127,6
<b>3-CHO</b>	-	-	-	188,2	188,1	188,1

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos 2-aril-4-cloro-2*H*-cromeno-3-carbaldeídos **105** (Tabela 10) apresentam os sinais característicos destes compostos, nomeadamente o carbono carbonílico do grupo formilo da posição 3 a valores de ressonância elevados ( $\delta$  188,1-188,2 ppm) e o C-2 na zona aromática a  $\delta$  73,8-75,0 ppm. O carbono C-4 dos 2-aril-4-cloro-2*H*-cromeno-3-carbaldeídos **105** (Tabela 10) encontram-se a desvios químicos inferiores  $\delta$  143,9-144,5 ppm ao da flavanona **32** uma vez que encontra-se ligado ao cloro e a flavanonas **32** a um carbono carbonílico. Também foi possível assinalar os restantes carbonos com a ajuda dos espectros bidimensionais HSQC e HMBC.



# Capítulo 3.A

**Síntese e caracterização estrutural de (*E*)-3-estirilflavonas e (*E*)/(*Z*)-2-aryl-4-cloro-3-estiril-2*H*-cromenos**



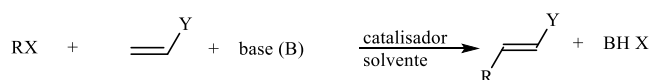
# 1. Objetivos

Com este capítulo pretende-se obter as (*E*)-3-estirilflavonas **58** a partir de 3-bromoflavonas **101** e estirenos comerciais via reação de Heck e a partir de brometos de (flavon-3-ilmetil)trifenilfosfônio **104** e benzaldeídos comerciais via reação de Wittig utilizando as melhores condições de modo a obtê-las em bons rendimentos. Também pretende-se estudar as melhores condições de síntese dos (*E*)/(*Z*)-2-aril-4-cloro-3-estiril-2*H*-cromenos **106/107** via reação de Wittig. E finalmente discutir a caracterização estrutural das (*E*)-3-estirilflavonas e dos (*E*)/(*Z*)-2-aril-4-cloro-3-estiril-2*H*-cromenos.

## 2. Síntese

### 2.1. Síntese de (*E*)-3-estirilflavonas via reação de Heck

Uma das mais conhecidas reações catalisadas por paládio é a reação de Heck (Esquema 52) e deve a sua importância ao facto de ser uma das reações mais eficientes de formação de ligações carbono-carbono. São conhecidas aplicações desta reação na síntese de diversos produtos naturais, nomeadamente na síntese de compostos com atividade farmacológica, e na síntese de olefinas substituídas, dienos e outros compostos insaturados que poderão ser transformados noutros biologicamente ativos.<sup>122</sup> Estas reações de acoplamento entre iodetos ou brometos de arilo ou alcenilo com alcenos catalisadas por reagentes de paládio foram descobertas independente por Mizoroki *et al.*<sup>122e</sup> e Heck *et al.*<sup>123</sup> embora sejam usualmente designadas simplesmente por reação de Heck.



R = arilo, heterocíclico, vinilo, benzilo

X = I, Br, Cl, OTf

Base = amina secundária ou terciária, NaOAc, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KOAc

Solventes, ex: DMF, NMP, DME, H<sub>2</sub>O

Catalisadores: Fontes de Pd(II) - Pd(OAc)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(PR<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, PdCl<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>CN)<sub>2</sub>

Fontes de Pd(0) - Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, Pd(dba)<sub>2</sub> + PR<sub>3</sub>

**Esquema 52**

A reação é catalisada por compostos de paládio com ou sem ligandos fosfina. O ligando fosfina tem como objetivo suportar o estado de oxidação zero do paládio sob a forma de espécies estáveis PdL<sub>4</sub> ou PdL<sub>3</sub>. Contudo, procuram-se cada vez mais, novos

compostos que possam funcionar como ligandos, porque a fosfina é tóxica, cara e não é reaproveitável.<sup>122a,c</sup>

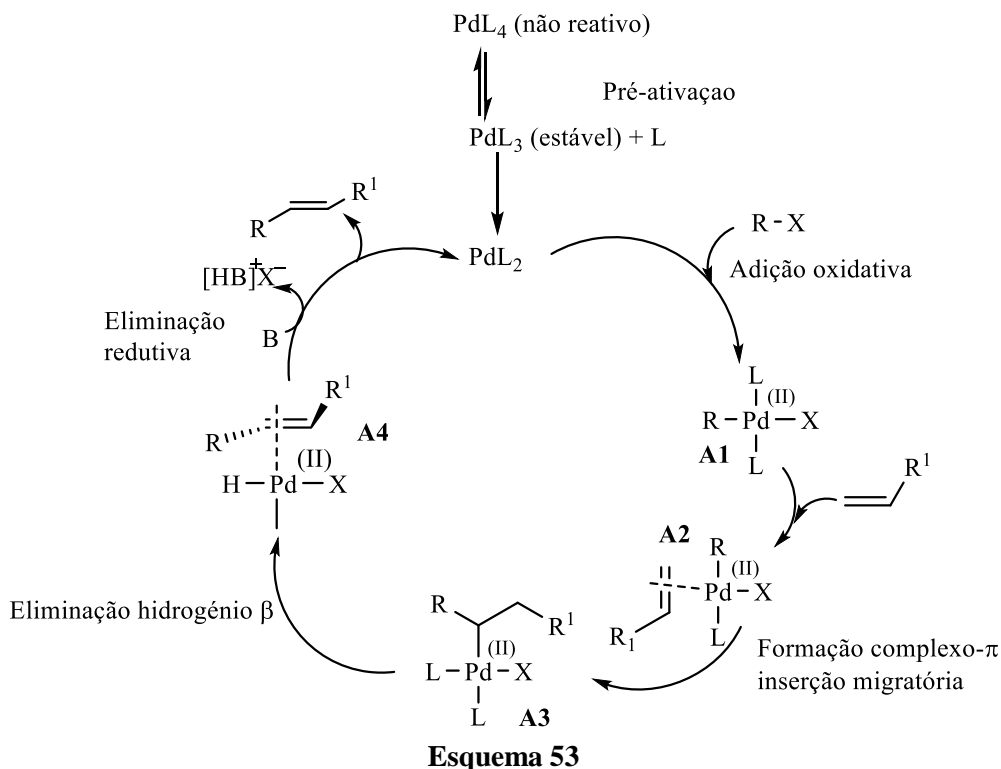
Geralmente a reação deve ocorrer em atmosfera inerte de modo a evitar a decomposição dos intermediários de Pd ou a oxidação dos ligandos fosfina. O catalisador é preparado *in situ* a partir de complexos de Pd(II), tais como (PhCN)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub>, (MeCN)<sub>2</sub>PdCl<sub>2</sub> ou Pd(OAc)<sub>2</sub> ou então encontra-se disponível comercialmente na forma de complexos de paládio(0), tais como o [Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] e Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>(CHCl<sub>3</sub>). O intervalo de temperatura utilizado nesta reação varia entre 60°C e 200°C, dependendo do solvente e dos reagentes utilizados.<sup>124</sup>

O ciclo catalítico da reação de Heck pode ser dividido em quatro passos: adição oxidativa; formação do complexo-, inserção migratória; β-eliminação e eliminação redutiva.

A adição oxidativa é caracterizada pela reação entre o substrato eletrofílico R<sup>1</sup>X com Pd(0)L<sub>2</sub> produzindo o RPd(II)XL<sub>2</sub> (**A1**). O Pd(0) é oxidado a Pd(II) através da inserção na ligação arilo-haleto, ficando assim ligado a um grupo arilo (ou vinilo) e a um grupo de saída. A formação do complexo-π (**A2**) e inserção migratória determinam a regio- e estereosseletividade do produto final. A formação do complexo-π ocorre após a dissociação de um dos ligandos ou do X e o paládio passa a coordenar com a ligação dupla da olefina. Na inserção migratória, R e Pd(II)XL<sub>2</sub> são inseridos na ligação dupla através de uma adição syn, gerando o complexo σ-organopaládio (**A3**). Antes de ocorrer a eliminação do hidrogénio β, pode ocorrer a rotação interna da ligação carbono-carbono da espécie σ-organopaládio. A eliminação do hidrogénio que se encontra na posição β relativamente ao paládio origina o complexo paládio-carbono (**A4**). O paládio e o hidrogénio β são syn-eliminados na forma HPd(II)XL<sub>2</sub> dando origem ao produto de Heck (Esquema 53).<sup>123, 124a,c</sup>

O passo de eliminação é reversível e favorece a formação do isómero *trans*, termodinamicamente mais estável.

Porém, antes do ciclo catalítico temos a pré-ativação do catalisador, passo que consiste na redução do complexo Pd(II) a Pd(0) e consequente formação de espécies ativas.



Uma das formas de aumentar o rendimento das reações de Heck é aplicar as condições de Jeffery,<sup>125</sup> que consistem essencialmente na introdução de sais de tetraalquilamônio no meio. O sal de tetrabutilamônio pode estabilizar os colóides metálicos formados *in situ* prevenindo a sua agregação com partículas maiores normalmente inativas ou pouco ativas, e também funciona como agente de transferência de fase. Pode ocorrer a formação de  $\text{NBu}_3$  como produto de degradação de  $[\text{Bu}_4\text{N}]\text{Br}$  devido ao uso de altas temperaturas de reação. Segundo estas condições o sistema catalítico baseia-se em precursores de  $\text{Pd(II)}$ , tais como  $\text{Pd(OAc)}_2$  e  $\text{PdCl}_2$ . O  $\text{Pd(OAc)}_2$  é usado com brometo de tetrabutilamônio com ou sem fosfina.<sup>126</sup>

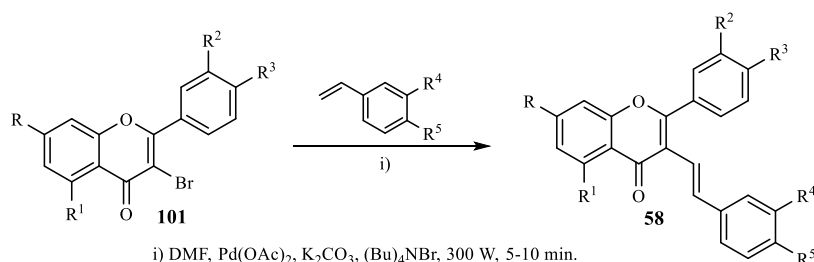
Desde da publicação do primeiro artigo em 1986, a irradiação com micro-ondas tem sido cada vez mais utilizada e têm-se transformado numa ferramenta essencial em todas as áreas de síntese orgânica. Sob irradiação com micro-ondas, as reações podem ser aceleradas e os rendimentos podem ser superiores ao aquecimento convencional. Essa técnica apresenta algumas vantagens relativamente ao aquecimento clássico, nomeadamente aquecimento instantâneo e rápido, homogeneidade na transferência de calor às moléculas e aquecimento seletivo.<sup>127</sup> No entanto nem todos os solventes podem ser utilizados de modo a obter bons resultados, os melhores solventes são os com constante

dielétrica alta, uma vez que essa constante indica a capacidade de armazenar energia da radiação do solvente.

A utilização de radiação com micro-ondas em reações de formação de novas ligações C-C encontra-se descrita na literatura<sup>128</sup> e tendo em conta a experiência do nosso grupo de investigação com essa técnica já há algum tempo em síntese orgânica esta foi uma das escolhidas para a síntese das 3-estirilflavonas **58**.<sup>64b</sup>

Tendo em conta a versatilidade e eficiência da reação de Heck, bem como a experiência do grupo na sua utilização, idealizou-se a síntese de 3-estirilflavonas através da reação de Heck de 3-bromoflavonas com estirenos comerciais (Esquema 54). O estudo desta via sintética foi iniciado em 2009, dando origem ao trabalho apresentado numa dissertação de Mestrado.<sup>26</sup> Os melhores resultados obtidos para o derivado **58a** foram usando as condições de Jeffery, isto é, utilizando o brometo de tetrabutilamónio como agente de transferência de fase e radiação com micro-ondas (entrada 1, Tabela 11). Outras condições foram testadas, como a utilização de outros catalisadores de paládio, condições de aquecimento clássico (Tabela 11). A análise dos resultados mostra-nos que estas alterações não tiveram o efeito desejado pois os rendimentos obtidos foram inferiores. Os melhores condições de síntese foram aplicadas na síntese dos outros derivados de (*E*)-3-estirilflavonas **58** (Esquema 54). A reação foi realizada sob irradiação com micro-ondas, usando 300W de potência, durante 5-10 minutos e os derivados sintetizados foram obtidos nalguns casos com muito bons rendimentos. No caso dos derivados com maior número de grupos metoxilo os rendimentos são mais baixos em particular quando há dois grupos metoxilo no anel A.





- 58a)** R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H, η = 72%  
**58b)** R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H; R<sup>3</sup> = CH<sub>3</sub>, η = 70%  
**58c)** R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H; R<sup>3</sup> = OCH<sub>3</sub>, η = 69%  
**58d)** R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H; R<sup>3</sup> = Cl, η = 62%  
**58e)** R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H; R<sup>3</sup> = NO<sub>2</sub>, η = 50%  
**58f)** R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>3</sup> = H; R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>, η = 73%  
**58g)** R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>, η = 63%  
**58h)** R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H; R<sup>3</sup> = R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>, η = 70%  
**58i)** R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = H; R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>, η = 66%  
**58j)** R = R<sup>1</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OCH<sub>3</sub>, η = 45%  
**58k)** R = R<sup>1</sup> = R<sup>4</sup> = H; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>, η = 40%  
**58l)** R = R<sup>1</sup> = H; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>, η = 43%  
**58m)** R = R<sup>1</sup> = OCH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H, η = 40%  
**58n)** R = R<sup>1</sup> = R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = H, η = 32%  
**58o)** R = R<sup>1</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = H, η = 41%  
**58p)** R = R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = OCH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H, η = 40%  
**58q)** R = R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = R<sup>4</sup> = H, η = 32%  
**58r)** R = R<sup>1</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>; R<sup>2</sup> = H, η = 44%  
**58s)** R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = OCH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = H, η = 50%  
**58t)** R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>; R<sup>4</sup> = H, η = 30%  
**58u)** R = R<sup>1</sup> = R<sup>2</sup> = R<sup>3</sup> = R<sup>4</sup> = R<sup>5</sup> = OCH<sub>3</sub>, η = 55%

## Esquema 54

Tabela 11. Algumas condições reacionais para a síntese da (*E*)-3-(2-fenilvinil)flavona **58a**

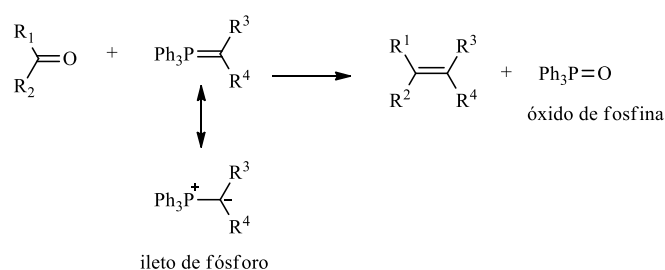
Entrada	Reagentes	Solventes	Fonte de energia	Tempo (min.)	Rendimento (%)
1	Pd(OAc) <sub>2</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , TBAB	DMF	300 W (MW)	10	70
2	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , TBAB	DMF	300 W (MW)	10	40
3	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , TBAB	DMF	300 W (MW)	10	37
5	Pd(OAc) <sub>2</sub> , K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , TBAB	DMF	150 °C	960	45

Os resultados obtidos na síntese de 3-estirilflavonas **58** demonstraram que a utilização do acetato de paládio [Pd(OAc)<sub>2</sub>] como catalisador deu origem aos melhores resultados (Esquema 54 e Tabela 11). Os rendimentos não são muito bons em todos os casos, mas tem a vantagem deste sal de paládio ser o mais económico. Também se concluiu que a utilização da radiação micro-ondas como fonte de aquecimento é mais eficiente, diminui o tempo de reação e os rendimentos obtidos são melhores. Uma vez que os fracos resultados poderiam estar relacionados com a fraca reatividade das 3-bromoflavonas, testou-se a reação com a 3-iodo-4'-nitroflavona **102a**. A reação de Heck desta flavona originou a 3-(2-fenilvinil)-4'-nitroflavona **58e** com um rendimento similar (45%). Devido a este resultado e ao facto da rota de síntese de 3-iodoflavonas ser mais cara e os resultados da reação de Heck não terem sido melhores resolveu-se abandonar esta via sintética.

## 2.2. Síntese de (*E*)-3-estirilflavonas via reação de Wittig

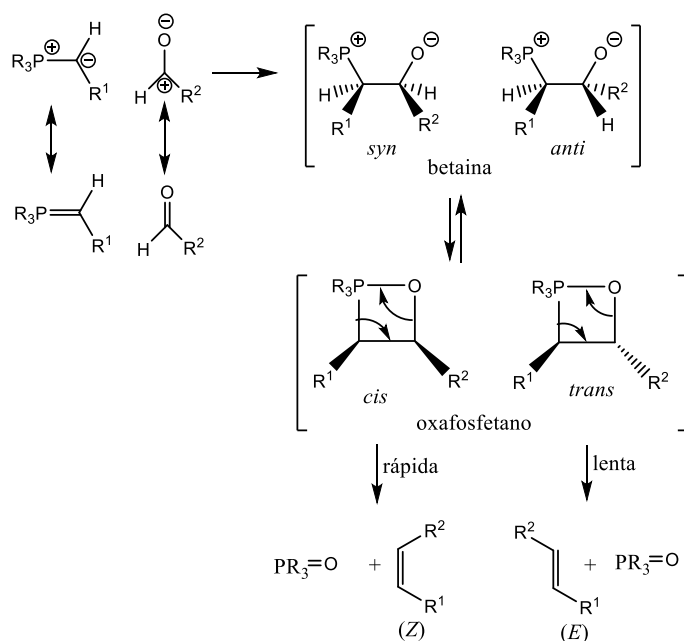
Georg Wittig isolou o ileto de fósforo pela primeira vez em 1949. Em 1953, ele e os seus colaboradores verificaram que a reação do ileto anteriormente isolado com a benzofenona poderia originar o 1,1-difeniletileno. O seu trabalho no estudo dessa reação valeu-lhe o Prémio Nobel de Química em conjunto com Herberg Brown em 1979.<sup>129</sup>

A reação de Wittig é genericamente definida como uma condensação entre um composto carbonílico (cetonas ou aldeídos, os mais frequentes) e um ileto de fósforo originando uma olefina e o óxido de fosfina correspondente (Esquema 55).



**Esquema 55**

A importância desta reação baseia-se fundamentalmente na formação duma nova ligação dupla carbono-carbono numa posição fixa, ou seja no carbono carbonílico. Esta reação é largamente utilizada como passo chave em várias rotas sintéticas, nomeadamente na síntese de diversos produtos e em determinados processos industriais.<sup>130</sup> Apesar da controvérsia, o mecanismo mais aceite envolve dois passos reacionais, adição nucleofílica do ileto de fósforo ao grupo carbonilo com formação de compostos duplamente carregados, as betaínas, seguida de decomposição irreversível das betaínas, levando a formação do alceno e do óxido de fosfina via 1,2-oxafosfetano. Os 1,2-oxafosfetanos são compostos muito instáveis e sofrem eliminação *syn* rapidamente dando origem ao alceno e ao óxido de fosfina (Esquema 56).<sup>131</sup>



Esquema 56

## Iletos de fósforo

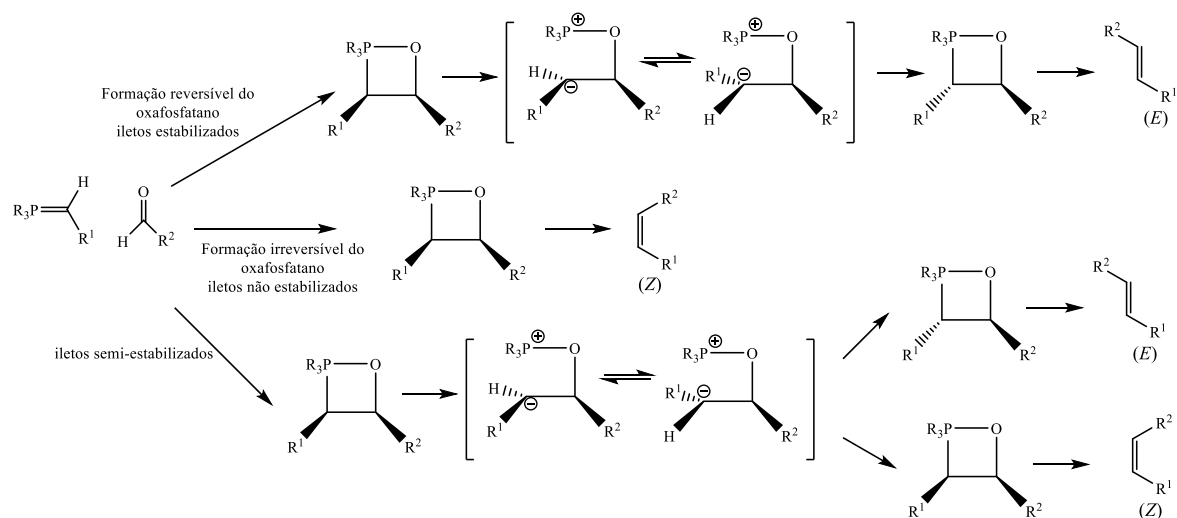
A reatividade dos iletos de fósforo depende da sua estrutura, principalmente dos substituintes do carbono  $\alpha$ . A presença de grupos sacadores de elétrons conjugados com o carbono  $\alpha$  faz com que haja uma maior deslocalização da carga negativa no grupo alquilideno originando iletos mais estáveis. Essa estabilidade torna os iletos menos reativos e por isso isoláveis. Os iletos reativos, são instáveis e não são isoláveis.<sup>51b</sup>

Os iletos podem ser classificados em três classes diferentes:

- iletos estabilizados são os menos reativos possuem substituintes sacadores de elétrons no átomo de carbono do carbanhão (ex.  $R^3$  ou  $R^4$ : ciano, carboxilo, acilo ou alcóxicarbonilo). Estes iletos dificilmente reagem com as cetonas e os aldeídos, sendo influenciados por vários fatores para originar o isômero *E/Z*.
- iletos semi-estabilizados são os mais complexos, apresentam reatividade moderada, possuem substituintes como grupo fenilo, vinilo, propargilo ou halogêneos. Estes iletos reagem com os aldeídos e mais uma vez a reação depende das condições utilizados originando o isômero *E/Z*.
- Os iletos não estabilizados são os mais reativos possuindo grupos dadores de elétrons ou neutros no átomo de carbono do carbanhão (ex.  $R^3$  ou  $R^4$ : H, alquilo, alcóxico). Reagem facilmente com os aldeídos e as cetonas.

## Estereoquímica

A estereoquímica da reação de Wittig constitui um grande desafio para a comunidade científica, sabe-se que a formação do isômero *E* e/ou *Z* depende da estrutura do ileto utilizado, do composto carbonílico e das condições reacionais. Os iletos estabilizados normalmente originam o isômero *E*, os semi-estabilizados originam uma mistura de isômeros *Z* e *E* e os iletos não estabilizados foram o isômero *Z* (Esquema 57). O passo de decomposição do oxafosfetano é importante na determinação da configuração do alceno formado, dependendo da reversibilidade de oxafosfetano que se forma, sendo o mais favorável o que resulta da adição *syn*, ou seja o com a conformação *cis*. Assim dependendo do ileto utilizado a formação do oxafosfetano é irreversível para os iletos não estabilizados, resultando no isômero mais estável cineticamente, isômero *Z*. Para os iletos estabilizados, a formação do oxafosfetano é parcialmente reversível, a abertura do oxafosfetano pode originar possível rotação e formação da mistura dos isômeros *E* e *Z*, sendo normalmente o *Z* o isômero predominante.<sup>132</sup>



Esquema 57

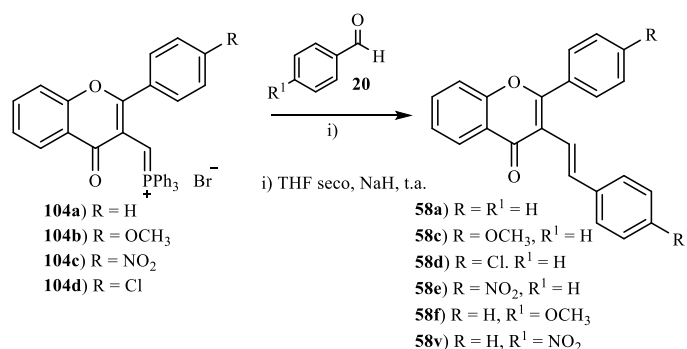
Para iletos estabilizados a formação do oxafosfetano é reversível, deste modo a estrutura pode rodar e forma-se o oxafosfetano termodinamicamente mais estável, o oxafosfetano *trans* que originara o isômero *E* (Esquema 57).<sup>132</sup>

A reação de Wittig é muito eficiente na síntese de derivados de alcenos. Além disso, o nosso grupo tem experiência em reações entre sais de benziltripenilfosfônio e compostos carbonílicos, como as 3-formilcromonas.<sup>23</sup> Assim a rota idealizada consiste na

utilização de sais do tipo brometos de (flavon-3-ilmetil)trifenilfosfônio **104**, a reagir com benzaldeídos (Esquema 58). A primeira etapa da reação consiste na formação do ileto correspondente a partir de brometos de (flavon-3-ilmetil)trifenilfosfônio **104** na presença de uma base forte, hidreto de sódio, em THF seco. A formação do ileto, *in situ*, é acompanhada por mudança de cor da mistura reacional, normalmente passa de incolor para vermelho ou vermelho alaranjado. Depois do ileto formado adiciona-se o benzaldeído correspondente, acompanhado pela mudança de cor da solução quase instantânea.

Inicialmente, tratou-se o brometo de (flavon-3-ilmetil)trifenilfosfônio **104a** em THF seco com 1 equiv molar de hidreto de sódio, durante 50 minutos sob agitação à t.a., tornando-se vermelho passado algum tempo. Seguidamente adicionou-se 1 equiv molar do benzaldeído adequado e a mistura tornou-se amarela e depois incolor. Como o desaparecimento do reagente foi de difícil controlo por tlc, terminou-se a reação ao fim de 48 horas. A separação da mistura reacional por cromatografia de camada fina preparativa permitiu isolar dois compostos. A análise dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  destes compostos permitiu concluir que se tinha obtido a 3-(2-fenilvinil)flavona **58a** pretendida, com um rendimento de 55% e a 3-metilflavona correspondente. Testaram-se outras condições, aumentando e diminuindo o tempo de formação do ileto e aumentando ligeiramente a quantidade molar de base usada (1,2 equiv). Observou-se que diminuir o tempo de formação do ileto e de reação após adição do aldeído (entrada 2, Tabela 12) permitiu obter o composto pretendido **58a** com um rendimento de 70%.

Para a síntese dos outros derivados **58c,d,e,f** e **v** as condições reacionais não variaram muito, foi preciso fazer algum estudo sobre o tempo de formação do ileto e o tempo de reação após adição do aldeído de modo a obter melhores resultados.



Esquema 58

**Tabela 12.** Condições reacionais da reação de Wittig na síntese das 3-estirilflavonas **58**

Entrada	Derivados	NaH (equiv)	Tempo formação ileto (min)	Tempo após adição aldeído	Rendimento (%)
1	58a	1	50	48 h	55
2		1,2	30	6 h	70
3		1	60	4 h	23
4	58c	1	10	3 h	38
5		1,2	5	3 h 50 min	45
6	58d	1,2	30	2 h 30 min	55
7		1	15	3 h 50 min	45
8	58e	1,2	30	3 h	60
9		1,2	20	2 h 40 min	67
10	58f	1,2	10	1 h	80
11		1,2	30	1 h 20 min	75
12	58v	1,2	30	6 h	45
13		1,2	30	2 h (60 °C)	65

As condições reacionais representadas na Tabela 12 mostram as condições testadas e as ideais para a síntese das 3-estirilflavonas **58a,c-f,v**. É de salientar o resultado interessante que consistiu na obtenção do isômero *E*, contrariamente ao que é usualmente referido na literatura.

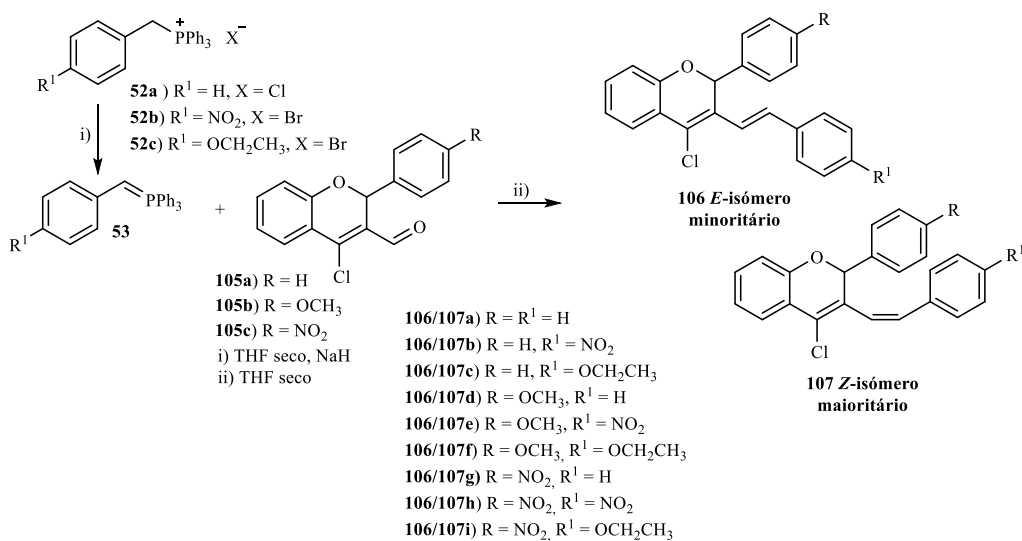
Podemos concluir que se consegue sintetizar (*E*)-3-estirilflavonas **58** usando as reações de Heck e Wittig, no entanto cada uma delas tem vantagens e desvantagens, as quais estão descritas na tabela 13.

**Tabela 13.** Vantagens e desvantagens da reação de Wittig e da reação de Heck na síntese de 3-estirilflavonas **58**

Reação de Wittig	Reação de Heck
Utilizam 4 passos reacionais para obter o composto pretendido, no entanto os rendimentos globais são melhores nesta reação (R = H - 23,8%; R= OCH <sub>3</sub> - 10,4%; R= NO <sub>2</sub> - 28,4%; R= Cl - 15,6%) com exceção do derivado com R= OCH <sub>3</sub>	Utilizam 4 passos reacionais para obter o composto pretendido, no entanto os rendimentos globais são piores nesta reação (R = H-13,8%; R= OCH <sub>3</sub> - 21,4%; R= NO <sub>2</sub> - 4,2%; R= Cl - 13,3%) com exceção do derivado com R= OCH <sub>3</sub>
Obtém-se o isómero <i>E</i> como produto da reação em ambos os métodos	
Reação mais suscetível do erro humano, uma vez que a formação do ileto é controlado visualmente	Reação mais fácil de controlar, consumo reagente partida verificado por tlc
Utilizam-se solventes secos, no entanto esta é mais económica	Utilização de solventes secos, mas é mais cara
Estimativa do tempo global de reação: 4 dias e 8 horas (purificações)	Estimativa do tempo global de reação: 9 dias e 5 horas (sem purificações)

### 2.3. Síntese dos (*E*)/(*Z*)-2-*aril*-4-*cloro*-3-*estiril*-2*H*-*cromenos* via reação de Wittig

A reação de Wittig entre 2-*aril*-4-*cloro*-2*H*-*cromona*-3-carbaldeídos **105** e sais de trifenilfosfónio comerciais **52** possibilitou a síntese de (*E*)/(*Z*)-2-*aril*-4-*cloro*-3-*estiril*-2*H*-*cromenos* **106/107** com rendimentos moderados a bons (Esquema 59). Foi necessário otimizar as condições de reação (Tabela 14) para obter os derivados pretendidos sob a forma de uma mistura isomérica (*E* e *Z*-isómeros). Os três sais de fosfónio utilizados foram o cloreto de benziltrifenilfosfónio **52a**, brometo de 4-nitrobenziltrifenilfosfónio **52b** e brometo de 4-etoxibenziltrifenilfosfónio **52c**.



Esquema 59

Inicialmente forma-se, *in situ*, o ileto **53a-c**, por adição de NaH a uma solução do sal de fosfônico **52a-c** em THF seco na hora (Tabela 14). A mudança de cor bem como o desaparecimento do sal do meio reacional indica a formação do ileto, sendo depois adicionado o aldeído. Esta reação não é simples de controlar uma vez que depende de uma mudança de cor (deixa de estar incolor e passa para laranja indica a formação do ileto), sendo influenciada pelo erro humano, bem como pelo estado da base utilizada. Foram precisas várias experiências para chegar às condições ideais de síntese dos (Z)/(E)-2-aryl-4-cloro-3-estiril-2H-cromenos **106** e **107**. Como se pode observar na Tabela 14 o tempo médio ideal para a formação do ileto **53a** foi de 15-20 minutos, para o ileto **53b** 5 minutos e para o ileto **53c** 3 minutos. No final da reação foi possível isolar e caracterizar cada um dos isômeros, nalguns casos a purificação é mais difícil, como quando se utilizou o sal **52c**.

Para os aldeídos **105a** e **105b** a reação foi mantida sempre a refluxo durante a formação do ileto e depois da adição do aldeído para obter os melhores resultados (Tabela 14, entrada 4 -9).

Com o aldeído **105c**, foi preciso diminuir o tempo de reação e manter a mistura reacional à temperatura ambiente durante a adição do aldeído e durante o resto do tempo da reação (Tabela 14, entrada 16 e 17), para evitar a decomposição que se observava nas condições reacionais anteriores.



**Tabela 14.** Condições reacionais para a síntese dos (*E*)/(*Z*)-2-*aryl*-4-cloro-3-*estiril*-2*H*-cromenos **106** e **107**

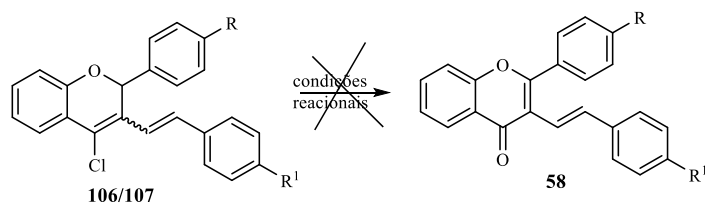
	Entrada	Sal de fósfonio (3 equiv)	NaH (equiv)	Tempo e condições depois adição base	Tempo e condições depois adição do aldeído	<i>E</i> -isómero <b>106</b>	<i>Z</i> - isómero <b>107</b>
<b>105a</b> R=H	1	<b>52a</b>	5	3 h, refluxo	3 h, refluxo	10%	18%
	2		7	3 h, refluxo	3,5 h, refluxo	19%	25%
	3		7	1,5 h, refluxo	21 h, refluxo	5%	32%
	4		7	20 min, refluxo	24 h, refluxo	25%	32%
	5	<b>52b</b>	7	10 min, refluxo	24 h, refluxo	33%	41%
	6	<b>52c</b>	7	3 min, refluxo	3 h 45 refluxo	25%	45%
<b>105b</b> R=OCH <sub>3</sub>	7	<b>52a</b>	7	15 min, refluxo	3 h 50 refluxo	28%	50%
	8	<b>52b</b>	8	5 min, refluxo	3h refluxo	35%	53%
	9	<b>52c</b>	8	4min., refluxo	3,5 h, refluxo	20%	30%
<b>105</b> R=NO <sub>2</sub>	10	<b>52a</b>	8	15 min., refluxo	5 h, t.a.	Não se obteve nenhum dos produtos desejados	
	11		8	16 min, refluxo	3 h, refluxo	Não se obteve nenhum dos produtos desejados	
	12		9	10 min., refluxo	24 h, t.a.	Isómero <i>Z</i> (27 %), não foi isolado o isómero <i>E</i> , recuperou-se 15% r.p.	
	13		3	10 min., refluxo	40 min, t.a.	15%	34%
	14	<b>52b*</b>	7	6 min., refluxo	2 h, refluxo	27%	52%
	15	<b>52b</b>	7	10 min., refluxo	4 h, t.a.	Rendimento global 80 %	
	16	<b>52c</b>	8	2 min., refluxo	4 h, refluxo	20 % isómero <i>Z</i> , recuperou-se uma pequena quantidade de r.p. (6%)	
	17		3	3 min., refluxo	1 h, t.a.	24%	45%

\*A adição do aldeído foi feita com o balão da reação levantado do banho de óleo

O isómero *Z* é sempre o composto maioritário da reação, independentemente da presença de grupos sacadores ou dadores de elétrons nos anéis aromáticos, o que era de esperar para a reação de iletos semi-estabilizados com compostos carbonílicos estericamente impedidos.<sup>24</sup> Depois de otimizar as condições foi possível sintetizar os compostos pretendidos com rendimentos globais bons.

O passo final desta rota sintética consiste na síntese de 3-*estiril*flavonas **58** a partir das (*E*)/(*Z*)-2-*aryl*-4-cloro-3-*estiril*-2*H*-cromenos **106/107** (Esquema 60). Já foram testadas algumas condições reacionais [refluxo em ácido fórmico (54%), ou ácido fórmico (10 equiv) ou numa mistura de etanol: H<sub>2</sub>O (50:50) durante cerca de 4 dias; ácido acético 70%,

a 110 °C durante 3 dias e KOH em etanol a 80 °C durante 24 horas] mas até à data nenhuma delas funcionou, obtendo-se sempre os dois isómeros no final da reação.



Esquema 60

### 3. Caracterização estrutural

#### 3.1. Caracterização estrutural das (*E*)-3-estirilflavonas

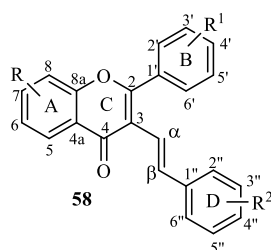


Figura 36. Estrutura das (*E*)-3-estirilflavonas **58**

As principais características dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das (*E*)-3-estirilflavonas **58** são os dois sinais em forma de dupletos correspondentes aos dois prótons vinílicos H- $\alpha$  e H- $\beta$  a  $\delta$  6,65-6,84 e 7,95-8,08 ppm, respetivamente. A constante de acoplamento  $J \approx 16$  Hz, confirma a configuração *trans* do sistema vinílico (Figura 37 mostra um exemplo). O desvio químico correspondente à ressonância do H- $\beta$  aparece a desvios superiores aos do H- $\alpha$  devido ao efeito anisotrópico desprotetor do carbonilo e do anel pirano.

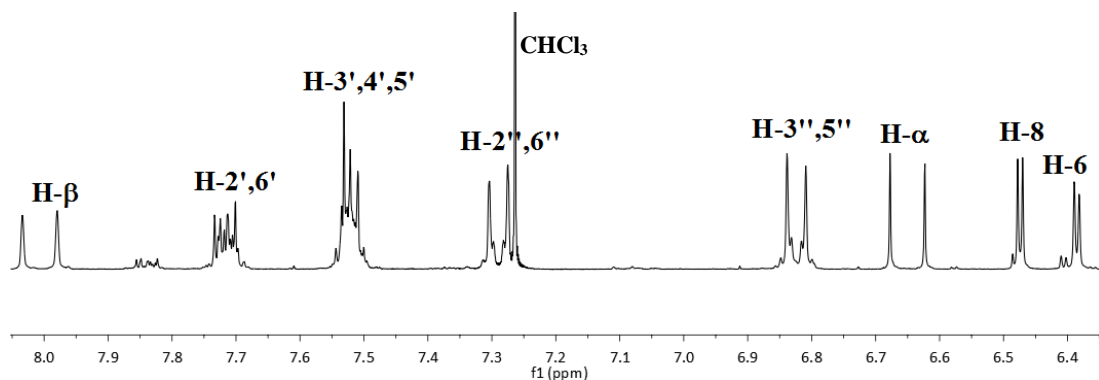


Figura 37. Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (*E*)-5,7-dimetoxi-3-[2-(4-metoxifenilvinil)]flavona **58m** (zona aromática)

O padrão de substituição nos anéis A, B, e D das 3-estirilflavonas **58** influencia as ressonâncias dos seus prótons (Tabela 15). No caso dos anéis A e B os desvios químicos atribuídos aos prótons são semelhantes aos encontrados nas 3-bromoflavonas **101** anteriormente apresentadas. O anel A pode não apresentar substituintes, neste caso existem 4 sinais correspondentes aos prótons H-5, H-8 e H-6, H-7 sob a forma de duplos dupletos ou dupletos largos correspondentes aos prótons H-5, H-8 e duplos dupletos de dupletos ou duplos dupletos largos correspondentes aos prótons H-6 e H-7, respectivamente. A presença de dois substituintes metoxilo nas posições 5 e 7 (5,7-diOCH<sub>3</sub>) origina o aparecimento de dois sinais sob a forma de dupletos com constantes de acoplamento ( $J \sim 2,3$  Hz) típicos deste padrão de substituição (Figura 37).

Por outro lado os anéis B e D também podem não apresentar substituintes aparecendo os sinais destes dois anéis na maior parte dos casos sob a forma de multipletos. A presença de substituinte 4'- e 4''-metoxilo faz com que os desvios químicos dos H-2',6' e /ou H-2'',6'' aparecem a valores de ressonância superiores aos H-3',5' e/ou H-3'',5'', devido ao efeito mesomérico protetor *orto* do grupo metoxilo. Quando a estrutura possui dois grupos substituintes 3',4'- ou 3'',4''-dimetoxilo os espectros apresentam três sinais correspondentes aos prótons H-2' ou H-2'', H-5' ou H-5'' e H-6' ou H-6'' sob a forma de dupletos e duplo duplete, respectivamente sendo os prótons H-5' e H-5'' os mais protegidos. A presença de grupos sacadores de elétrons no anel B (ex. NO<sub>2</sub>) apresentam o efeito contrário ao do grupo metoxilo, ou seja os sinais dos prótons H-2',6'/H-2'',6'' aparecem como dupletos a desvios químicos ligeiramente inferiores aos prótons H-3',5'/H-3'',5'', uma vez que estes grupos apresentam um efeito desprotetor nas posições *orto*.

**Tabela 15.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS), constantes de acoplamento (*J*, Hz) e multiplicidade do RMN de <sup>1</sup>H das (*E*)-3-estirilflavonas **58a-h**

	<b>58a</b>	<b>58b</b>	<b>58c</b>	<b>58d</b>	<b>58e</b>	<b>58f</b>	<b>58g</b>	<b>58h</b>
<b>H-5</b> δ (ppm)	8,33	8,32	8,31	8,31	8,33	8,32	8,33	8,31
<i>J</i> (Hz)	1,4 e 8,5	1,7 e 8,2	1,6 e 8,1	1,7 e 8,2	1,7 e 7,2	1,7 e 8,0	1,7 e 8,3	1,7 e 8,0
multiplicidade	dd	dd	dd	dd	dd	dd	dd	dd
<b>H-6</b> δ (ppm)	7,43	7,45	7,43	7,43	7,48	7,43	7,44	7,41
<i>J</i> (Hz)	7,1 e 8,5	7,0 e 8,2	7,1 e 8,1	1,7; 7,1 e 8,2	1,7; 7,2 e 8,3	1,7; 7,1 e 8,0	1,7; 7,1 e 8,3	1,7; 7,0 e 8,5
multiplicidade	ddlargo	ddlargo	ddlargo	ddd	ddd	ddd	ddd	ddd
<b>H-7</b> δ (ppm)	7,69	7,69	7,67	7,68	7,73	7,67	7,69	7,66
<i>J</i> (Hz)	1,4; 7,1 e 8,5	1,7; 7,0 e 8,2	1,6; 7,1 e 8,1	1,7; 7,1 e 8,2	1,7; 7,2 e 8,3	1,7; 7,1 e 8,0	1,7; 7,1 e 8,3	1,7; 7,0 e 8,0
multiplicidade	ddd	ddd	ddd	ddd	ddd	ddd	ddd	ddd
<b>H-8</b> δ (ppm)	7,50	7,48	7,48	7,48	7,52	7,48	7,51	7,47
<i>J</i> (Hz)	8,5	8,2	8,1	8,2	1,7 e 7,2	1,7 e 8,0	1,7 e 8,3	1,7 e 8,0
multiplicidade	dlargo	dlargo	dlargo	dlargo	dd	dd	dd	dd
<b>H-2'</b> δ (ppm)	7,74-7,77	7,64-7,67	7,73	7,70	7,97	7,74-7,77	7,76-7,79	7,72
<i>J</i> (Hz)			2,1 e 9,2	1,8 e 8,5	2,0 e 9,1			2,3 e 9,2
multiplicidade	m	m	dd	dd	dd	m	m	dd
<b>H-3'</b> δ (ppm)	7,55-7,57	7,32	7,05	7,52	8,40	7,54-7,56	7,53-7,58	7,05
<i>J</i> (Hz)		9,0	2,1 e 9,2	1,8 e 8,5	2,0 e 9,1			2,3 e 9,2
multiplicidade	m	dlargo	dd	dd	dd	m	m	dd
<b>H-4'</b> δ (ppm)	7,55-7,57					7,54-7,56	7,53-7,58	
<i>J</i> (Hz)		-	-	-	-			-
multiplicidade	m					m	m	
<b>H-5'</b> δ (ppm)	7,55-7,57	7,32	7,05	7,52	8,40	7,54-7,56	7,53-7,58	7,05
<i>J</i> (Hz)		9,0	2,1 e 9,2	1,8 e 8,5	2,0 e 9,1			2,3 e 9,2
multiplicidade	m	dlargo	dd	dd	dd	m	m	dd
<b>H-6'</b> δ (ppm)	7,74-7,77	7,64-7,67	7,73	7,70	7,97	7,74-7,77	7,76-7,79	7,72
<i>J</i> (Hz)			2,1 e 9,2	1,8 e 8,5	2,0 e 9,1			2,3 e 9,2
multiplicidade	m	m	dd	dd	dd	m	m	dd
<b>H-α</b> δ (ppm)	6,83	6,84	6,84	6,77	6,72	6,70	6,72	6,71
<i>J</i> (Hz)	16,3	16,3	16,1	16,3	16,2	16,1	16,2	16,3
multiplicidade	d	d	d	d	d	d	d	d
<b>H-β</b> δ (ppm)	8,03	8,04	8,04	8,00	7,95	8,00	7,95	7,98
<i>J</i> (Hz)	16,3	16,3	16,1	16,3	16,2	16,1	16,2	16,3
multiplicidade	d	d	d	d	d	d	d	d
<b>H-2''</b> δ (ppm)	7,37-7,40	7,38	7,39-7,42	7,38-7,41	7,37-7,40	7,32	6,93	7,35
<i>J</i> (Hz)		8,7				2,1 e 9,2	1,6	2,3 e 9,2
multiplicidade	m	dlargo	m	m	m	dd	d	dd
<b>H-3''</b> δ (ppm)	7,30	7,19-7,30	7,31	7,30	7,33	6,84		6,85
<i>J</i> (Hz)	7,4		7,4	7,2	7,2	2,1 e 9,2	-	2,3 e 9,2
multiplicidade	t	m	t	t	t	dd		dd
<b>H-4''</b> δ (ppm)	7,21-7,28	7,19-7,30	7,20-7,25	7,24-7,26	7,26-7,30			
<i>J</i> (Hz)						-	-	-
multiplicidade	m	m	m	m	m			
<b>H-5''</b> δ (ppm)	7,30	7,19-7,30	7,31	7,30	7,33	6,84	6,82	6,85
<i>J</i> (Hz)	7,4		7,4	7,2	7,2	2,1 e 9,2	8,1	2,3 e 9,2
multiplicidade	t	m	t	t	t	dd	d	dd
<b>H-6''</b> δ (ppm)	7,37-7,40	7,38	7,39-7,42	7,38-7,41	7,37-7,40	7,32	6,95	7,35
<i>J</i> (Hz)		8,7				2,1 e 9,2	1,6 e 8,1	2,3 e 9,2
multiplicidade	m	dlargo	m	m	m	dd	dd	dd

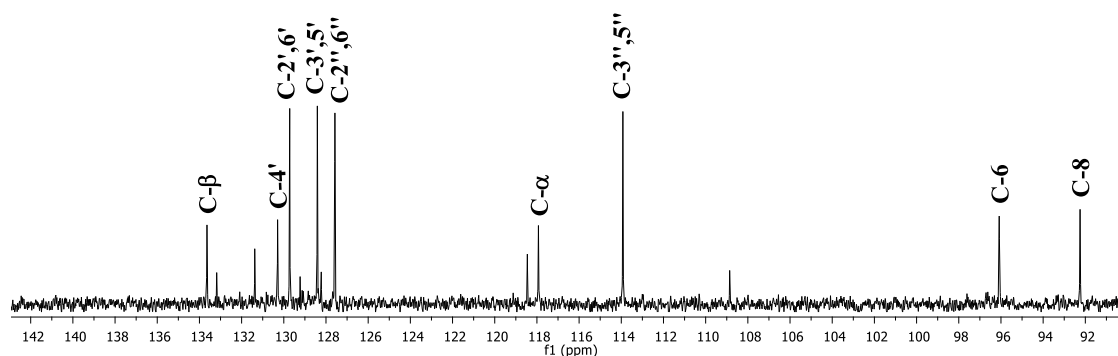
**Tabela 15.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS), constantes de acoplamento (*J*, Hz) e multiplicidade do RMN de <sup>1</sup>H das (*E*)-3-estirilflavonas **58i-p**

	<b>58i</b>	<b>58j</b>	<b>58k</b>	<b>58l</b>	<b>58m</b>	<b>58n</b>	<b>58o</b>	<b>58p</b>
<b>H-5</b> δ (ppm)	8,30	8,32	8,31	8,31				
<i>J</i> (Hz)	1,7 e 8,1	1,7 e 8,0	1,7 e 8,1	1,7 e 8,2				
multiplicidade	dd	dd	dd	dd				
<b>H-6</b> δ (ppm)	7,42	7,43	7,42	7,42	6,40	6,39	6,39	6,38
<i>J</i> (Hz)	1,7; 7,0 e 8,1	7,0 e 8,0	1,7; 7,1 e 8,1	1,7; 7,1 e 8,2	2,3	2,3	2,3	2,3
multiplicidade	ddd	ddlargo	ddd	ddd	d	d	d	d
<b>H-7</b> δ (ppm)	7,68	7,68	7,68	7,68				
<i>J</i> (Hz)	1,7; 7,0 e 8,1	1,7; 7,0 e 8,0	1,7; 7,1 e 8,1	1,7; 7,1 e 8,2	-	-	-	-
multiplicidade	ddd	ddd	ddd	ddd				
<b>H-6</b> δ (ppm)	7,48	7,48	7,50	7,50	6,48	6,48	6,48	6,48
<i>J</i> (Hz)	1,7 e 8,1	8,0	1,7 e 8,1	1,7 e 8,2	2,3	2,3	2,3	2,3
multiplicidade	dd	dlargo	dd	dd	d	d	d	d
<b>H-2'</b> δ (ppm)	7,74	7,29	7,29	7,31	7,72	7,70-7,73	7,72-7,75	7,68
<i>J</i> (Hz)	2,3 e 9,2	2,0	2,0	2,0	2,1 e 9,0			2,5 e 9,3
multiplicidade	dd	d	d	d	dd	m	m	dd
<b>H-3'</b> δ (ppm)	7,05				7,51-7,54	7,50-7,53	7,51-7,55	7,03
<i>J</i> (Hz)	2,3 e 9,2	-	-	-				2,5 e 9,3
multiplicidade	dd				m	m	m	dd
<b>H-4'</b> δ (ppm)					7,51-7,54	7,50-7,53	7,51-7,55	
<i>J</i> (Hz)	-	-	-	-				
multiplicidade					m	m	m	
<b>H-5'</b> δ (ppm)	7,05	7,02	7,02	7,01	7,51-7,54	7,50-7,53	7,51-7,55	7,03
<i>J</i> (Hz)	2,3 e 9,2	8,2	8,2	8,2				2,5 e 9,3
multiplicidade	dd	d	d	d	m	m	m	dd
<b>H-6'</b> δ (ppm)	7,74	7,38	7,38	7,40	7,72	7,70-7,73	7,72-7,75	7,68
<i>J</i> (Hz)	2,3 e 9,2	2,0 e 8,2	2,0 e 8,2	2,0 e 8,2	2,1 e 9,0			2,5 e 9,3
multiplicidade	dd	dd	dd	dd	dd	m	m	dd
<b>H-α</b> δ (ppm)	6,72	6,88	6,74	6,75	6,78	6,66	6,67	6,79
<i>J</i> (Hz)	16,1	16,3	16,3	16,3	16,3	16,3	16,3	16,3
multiplicidade	d	d	d	d	d	d	d	d
<b>H-β</b> δ (ppm)	7,95	8,02	7,97	7,93	8,06	8,01	7,95	8,08
<i>J</i> (Hz)	16,1	16,3	16,3	16,3	16,3	16,3	16,3	16,3
multiplicidade	d	d	d	d	d	d	d	d
<b>H-2''</b> δ (ppm)	7,00	7,41	7,34	6,97	7,21-7,37	7,28	6,94	7,38
<i>J</i> (Hz)	2,0	9,0	2,3 e 9,2	2,0		2,5 e 9,2	2,0	9,0
multiplicidade	d	dlargo	dd	d	m	dd	dd	dlargo
<b>H-3''</b> δ (ppm)		7,31	6,86		7,21-7,37	6,83		7,30
<i>J</i> (Hz)	-	7,4	2,3 e 9,2	-		2,5 e 9,2	-	7,0
multiplicidade		t	dd		m	dd		t
<b>H-4''</b> δ (ppm)		7,20-7,25			7,21-7,37			7,18-7,22
<i>J</i> (Hz)	-		-	-		-	-	
multiplicidade		m			m			m
<b>H-5''</b> δ (ppm)	6,82	7,31	6,86	6,82	7,21-7,37	6,83	6,80	7,30
<i>J</i> (Hz)	8,2	7,4	2,3 e 9,2	8,2		2,5 e 9,2	8,5	7,0
multiplicidade	d	t	dd	d	m	dd	d	t
<b>H-6''</b> δ (ppm)	6,97	7,41	7,34	7,00	7,21-7,37	7,28	6,95	7,38
<i>J</i> (Hz)	2,0 e 8,2	9,0	2,3 e 9,2	2,0 e 8,2		2,5 e 9,22	2,0 e 8,5	9,0
multiplicidade	dd	dlargo	dd	dd	m	dd	dd	dlargo

**Tabela 15.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS), constantes de acoplamento ( $J$ , Hz) e multiplicidade do RMN de  $^1\text{H}$  das (*E*)-3-estirilflavonas **58q-v**

	<b>58q</b>	<b>58r</b>	<b>58s</b>	<b>58t</b>	<b>58u</b>	<b>58v</b>
<b>H-5</b> $\delta$ (ppm)						8,33
$J$ (Hz)	-	-	-	-	-	1,6 e 8,0
multiplicidade						dd
<b>H-6</b> $\delta$ (ppm)	6,38	6,38	6,40	6,38	6,38	7,46
$J$ (Hz)	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	7,0 e 8,0
multiplicidade	d	d	d	d	d	ddlargo
<b>H-7</b> $\delta$ (ppm)						7,73
$J$ (Hz)	-	-	-	-	-	7,0 e 8,0
multiplicidade						ddlargo
<b>H-8</b> $\delta$ (ppm)	6,47	6,48	6,48	6,48	6,48	7,52
$J$ (Hz)	2,3	2,3	2,3	2,3	2,3	8,0
multiplicidade	d	d	d	d	d	dlargo
<b>H-2'</b> $\delta$ (ppm)	7,68	7,70	7,23	7,24	7,26	7,74
$J$ (Hz)	2,3 e 9,3	2,5 e 9,3	2,0	2,1	2,0	7,8
multiplicidade	dd	dd	d	d	d	dlargo
<b>H-3'</b> $\delta$ (ppm)	7,02	7,02				7,60
$J$ (Hz)	2,3 e 9,3	2,5 e 9,3	-	-	-	7,8
multiplicidade	dd	dd				dlargo
<b>H-4'</b> $\delta$ (ppm)						7,53-7,56
$J$ (Hz)	-	-	-	-	-	
multiplicidade						m
<b>H-5'</b> $\delta$ (ppm)	7,02	7,02	7,00	6,99	6,99	7,60
$J$ (Hz)	2,3 e 9,3	2,5 e 9,3	8,4	8,4	8,3	7,8
multiplicidade	dd	dd	d	d	d	dlargo
<b>H-6'</b> $\delta$ (ppm)	7,68	7,70	7,33	7,33	7,35	7,74
$J$ (Hz)	2,3 e 9,3	2,5 e 9,3	2,0 e 8,4	2,1 e 8,4	2,0 e 8,3	7,8
multiplicidade	dd	dd	dd	dd	dd	dlargo
<b>H-<math>\alpha</math></b> $\delta$ (ppm)	6,65	6,67	6,82	6,69	6,70	6,97
$J$ (Hz)	16,3	16,3	16,3	16,2	16,3	16,3
multiplicidade	d	d	d	d	d	d
<b>H-<math>\beta</math></b> $\delta$ (ppm)	8,01	7,97	8,06	8,00	7,95	8,18
$J$ (Hz)	16,3	16,3	16,3	16,2	16,3	16,3
multiplicidade	d	d	d	d	d	d
<b>H-2''</b> $\delta$ (ppm)	7,31	6,93	7,38	7,31	6,93	7,48
$J$ (Hz)	2,3 e 9,3	2,0	9,0	9,2	2,0	9,0
multiplicidade	dd	d	dlargo	dlargo	d	dlargo
<b>H-3''</b> $\delta$ (ppm)	6,84		7,19-7,22	6,84		8,16
$J$ (Hz)	2,3 e 9,3	-		2,5 e 9,2	-	9,0
multiplicidade	dd		m	dd		dlargo
<b>H-4''</b> $\delta$ (ppm)			7,26-7,30			
$J$ (Hz)	-	-		-	-	-
multiplicidade			m			
<b>H-5''</b> $\delta$ (ppm)	6,84	6,80	7,19-7,22	6,84	6,80	8,16
$J$ (Hz)	2,3 e 9,3	8,9		2,5 e 9,2	8,5	9,0
multiplicidade	dd	d	m	dd	d	dlargo
<b>H-6''</b> $\delta$ (ppm)	7,31	6,95	7,38	7,31	6,95	7,49
$J$ (Hz)	2,3 e 9,3	2,0 e 8,9	9,0	9,2	2,0 e 8,5	9,0
multiplicidade	dd	d	dlargo	dlargo	dd	dlargo

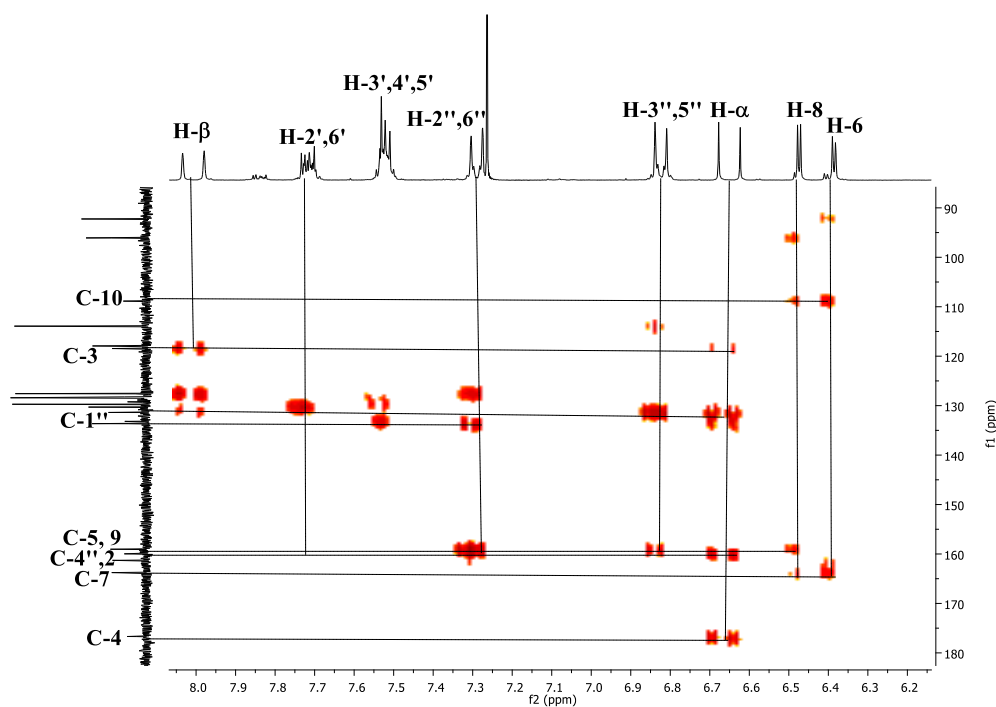
A análise dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 3-estirilflavonas **58** (Figura 38 mostra um exemplo) foi facilitada pela análise de espectros bidimensionais de HSQC e HMBC que permitem assinalar carbonos diretamente ligados a prótons e carbonos não protonados devido às correlações a duas ou três ligações com os prótons, respetivamente (Tabela 16).



**Figura 38.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5,7-dimetoxi-3-[2-(4-metoxifenilvinil)]flavona **58m**

Com a ajuda do espectro bidimensional de HSQC ( $^1J_{\text{H/C}}$ ) foi possível identificar os sinais correspondentes aos carbonos protonados. Foram identificados os C-6, C-8, C- $\alpha$ , C- $\beta$ , C-2',6', C-3',5', C-4', C-2'',6'' e C-3'',5'' a  $\delta$  96,0-125,5; 92,2-117,9; 117,8-124,9; 131,7-134,3; 112,5-131,6; 113,7-148,7; 128,8-161,2; 109,3-127,5 e 113,8-148,9 ppm, respetivamente.

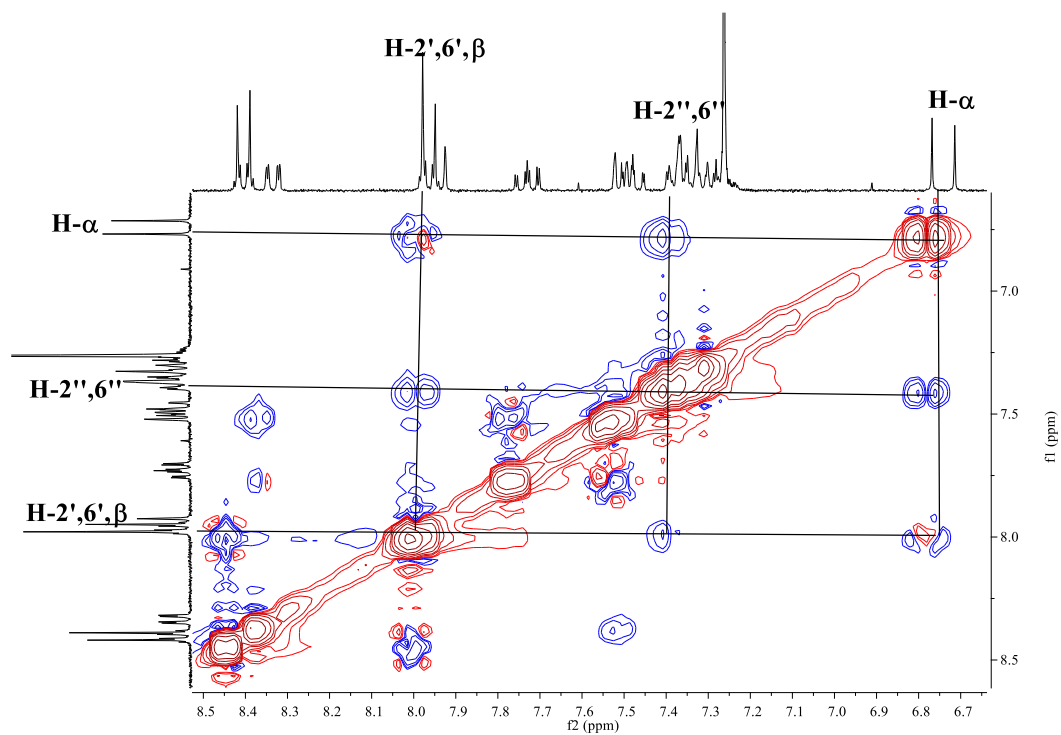
O assinalamento dos carbonos não protonados foi possível com a ajuda do espectro de HMBC (Figura 39 mostra um exemplo). Aparecem com menor intensidade que os carbonos protonados e conseguiu-se atribuir os sinais correspondentes aos C-2, C-3, C-4, C-5, C-7, C-8a, C-4a, C-4'' e C-1''. Assim através das conetividades do próton H- $\alpha$  com os carbonos C-2, C-3, C-4 e C-1'' foram identificados os sinais correspondentes a estes carbonos não protonados a  $\delta$  159,8-164,7; 116,7-118,9; 173,8-177,6 e 124,8-133,2 ppm, respetivamente. Através das conetividades do próton H- $\beta$  com os carbonos C-3, C-1'' foi possível confirmar os desvios atribuídos anteriormente como também confirmar a ressonância dos carbonos C-2'',6''. As conetividades dos prótons do anel A H-6 e H-8 com os carbonos C-8a e C-4a permite atribuir a cada um destes carbonos os desvios  $\delta$  155,4-159,9 e 107,5-123,5 ppm, respetivamente. E finalmente as conetividades do próton H-6 com os carbonos C-4a, C-5 e C-7; e as do próton H-8 com os carbonos C-8a, C-4a e C-7 (Tabela 16).



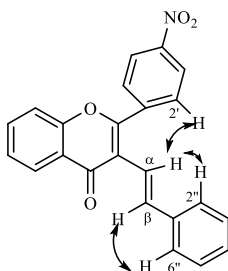
**Figura 39.** Correlações observadas no espectro de HMBC da (*E*)-5,7-dimetoxi-3-[2-(4-metoxifenilvinil)]flavona **58m**

O espectro de NOESY (um exemplo apresentado na Figura 40) possibilitou propor a conformação das (*E*)-3-estirilflavonas como a representada na Figura 41. Pode observar-se o efeito NOE entre o próton H-β e H-6'', bem como entre H-α e H-2'' e entre H-2' e H-α. Estes resultados, em conjunto com a constante de acoplamento do sistema vinílico e o elevado desvio químicos apresentado pelo próton H-β (Tabela 16) suportam a proposta de conformação e configuração apresentadas na Figura 41.





**Figura 40.** Efeito NOE apresentado na (*E*)-3-(2-fenilvinil)-4' nitrofenilflavona **58e**



**Figura 41.** Efeito NOE observado no espectro NOESY da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-4' nitrofenilflavona **58e**



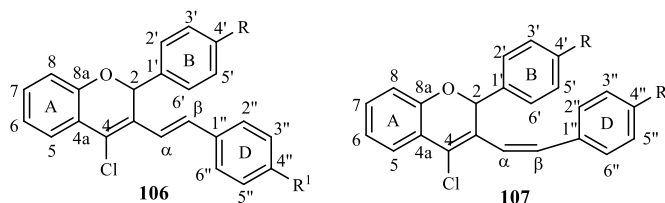
Tabela 16. Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de <sup>13</sup>C das (*E*)-3-estirilflavonas **58a-v**

	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-7	C-8	C-8a	C-4a	C-α	C-β	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-1''	C-2''	C-3''	C-4''	C-5''	C-6''
<b>58a</b>	163,1	117,6	177,5	126,3	125,1	133,5	117,8	155,4	123,5	120,1	134,4	133,2	129,8	128,5	130,7	128,5	129,8	138,2	126,5	128,6	127,5	128,6	126,5
<b>58b</b>	163,3	117,3	177,5	126,2	125,0	133,4	117,8	155,4	123,5	120,3	134,1	130,3	129,7	129,2	141,2	129,2	129,7	138,3	126,5	127,4	128,5	127,4	126,5
<b>58c</b>	163,0	117,0	177,5	126,2	125,0	133,3	117,8	155,3	123,5	120,4	134,0	125,4	131,6	113,9	161,5	113,9	131,9	138,3	126,4	128,5	127,4	128,5	126,4
<b>58d</b>	161,5	117,8	177,2	126,3	125,2	133,6	117,9	155,2	123,5	119,5	134,9	135,0	128,9	131,2	136,9	131,2	128,9	137,9	126,5	127,7	128,6	128,6	126,5
<b>58e</b>	159,6	118,9	177,1	126,4	125,5	133,9	117,8	155,4	123,4	118,6	136,3	139,2	130,9	123,7	148,7	123,7	130,9	137,5	126,6	128,7	128,1	128,7	126,6
<b>58f</b>	162,5	117,0	177,6	126,2	125,0	133,4	117,8	155,4	123,5	117,9	133,9	133,3	129,8	128,5	130,6	128,5	129,8	131,0	127,7	114,0	159,2	114,0	127,7
<b>58g</b>	162,5	117,8	177,6	126,3	125,1	133,4	117,9	155,4	123,5	118,3	134,1	133,3	129,9	128,4	130,6	128,4	129,9	131,3	109,3	148,8	148,9	111,2	119,3
<b>58h</b>	162,5	117,7	177,2	126,2	125,5	133,5	117,5	155,3	123,5	118,3	133,2	124,8	131,5	113,9	161,4	113,9	131,5	131,2	127,6	114,0	159,1	114,0	127,6
<b>58i</b>	162,5	117,1	177,5	126,2	125,0	133,3	117,7	155,3	123,4	118,6	133,7	125,5	131,6	113,8	161,4	113,8	131,8	131,5	109,5	148,9	148,7	111,2	119,1
<b>58j</b>	162,9	117,0	177,4	126,2	125,0	133,4	117,8	155,3	123,5	120,4	133,9	125,5	112,5	148,7	151,1	110,7	123,52	138,2	126,3	128,6	127,4	128,6	126,3
<b>58k</b>	162,3	117,3	177,5	126,2	125,0	133,3	117,8	155,3	123,5	118,3	133,5	125,7	112,6	148,7	150,9	110,7	123,4	131,0	127,6	114,0	159,2	114,0	127,6
<b>58l</b>	162,3	117,2	177,5	126,2	124,9	133,3	117,8	155,3	123,4	118,6	133,8	125,6	112,6	148,9	151,0	110,6	123,5	131,3	109,4	148,72	148,70	111,2	119,1
<b>58m</b>	160,2	118,3	176,6	161,3	96,3	163,8	92,3	158,9	108,9	120,0	134,1	133,1	129,9	128,5	130,4	128,5	129,9	138,6	126,4	128,5	127,2	128,5	126,4
<b>58n</b>	160,0	118,4	176,7	161,3	96,1	163,8	92,2	159,9	108,9	117,9	133,6	131,4	129,7	128,4	130,3	128,4	129,7	133,2	127,6	113,9	158,9	113,9	127,6
<b>58o</b>	160,0	118,4	173,8	160,7	96,0	163,7	92,0	159,4	107,5	117,8	134,3	131,5	130,1	128,4	130,6	128,4	130,1	129,7	109,2	148,9	148,7	111,1	119,3
<b>58p</b>	160,5	117,6	176,6	161,5	96,0	163,7	92,3	158,9	108,8	120,4	133,7	125,4	131,4	113,8	161,3	113,9	131,4	138,7	126,4	128,5	127,1	128,5	126,4
<b>58q</b>	160,5	117,8	176,4	161,6	96,0	163,8	92,2	159,4	109,4	118,3	133,3	125,4	131,4	113,9	161,1	113,9	131,4	131,5	127,5	113,8	159,0	113,8	127,5
<b>58r</b>	160,0	117,7	176,7	161,3	96,0	163,7	92,2	158,9	108,8	118,6	133,5	125,2	131,4	113,7	161,2	113,9	131,4	131,9	109,4	148,9	148,5	111,2	119,0
<b>58s</b>	161,3	118,1	176,4	163,7	96,1	163,8	92,3	158,9	108,9	120,0	134,1	125,4	112,6	148,7	150,8	110,7	123,3	138,6	126,3	128,4	127,2	128,4	126,3
<b>58t</b>	159,8	117,9	176,7	161,3	96,0	163,7	92,3	159,0	108,8	118,2	133,2	125,6	112,5	148,6	150,7	110,6	123,2	131,4	127,5	113,9	158,9	113,9	127,5
<b>58u</b>	160,0	117,8	176,6	161,3	96,0	163,7	92,3	158,9	108,8	118,5	133,5	125,5	112,5	148,5	150,7	110,6	123,2	131,7	109,3	148,6	148,9	111,2	118,9
<b>58v</b>	164,7	116,7	177,3	126,3	125,5	133,8	117,9	155,4	123,4	124,9	131,7	131,5	128,7	129,8	128,8	129,8	128,7	144,8	126,8	124,0	146,6	124,0	126,8

†† Esta página foi deixada em branco

††

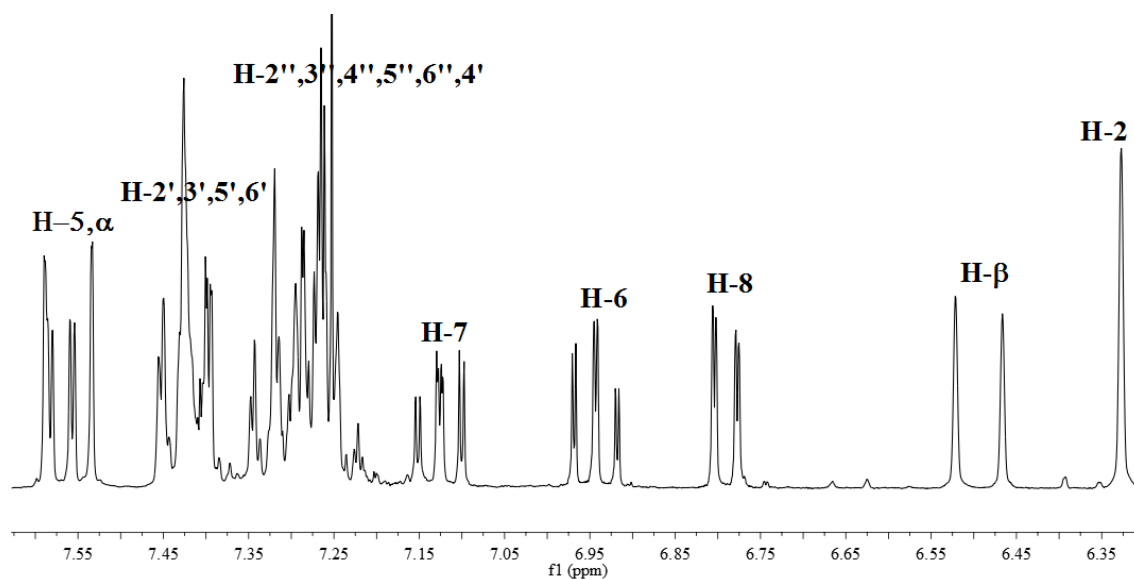
### 3.2. Caracterização estrutural dos (*E*)/(*Z*)-2-aril-4-cloro-3-estiril-2*H*-cromenos



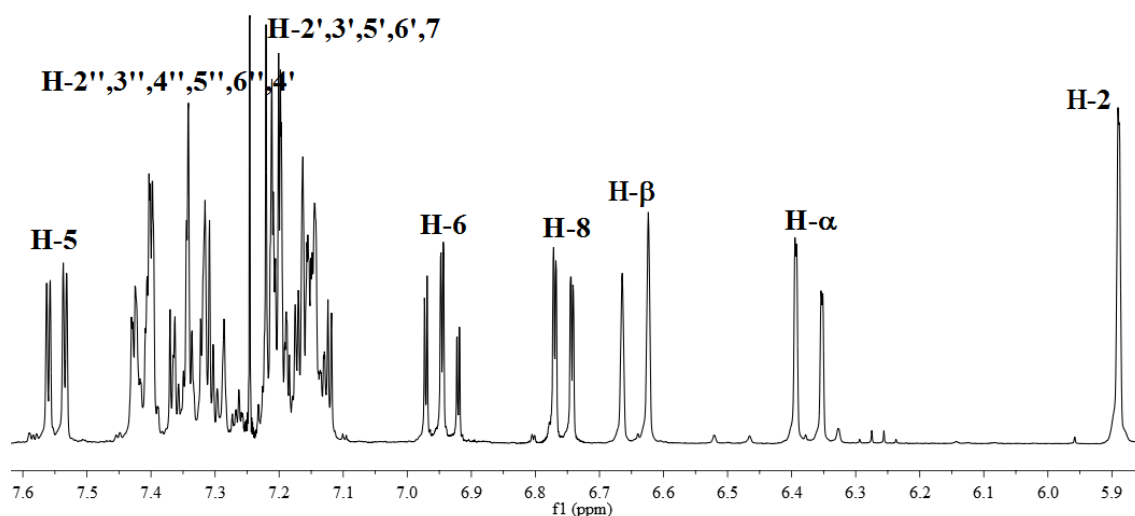
**Figura 42.** Estrutura dos (*E*)/(*Z*)-2-aril-4-cloro-3-estiril-2*H*-cromenos **106/107**

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos (*E*)/(*Z*)-2-aril-4-cloro-3-estiril-2*H*-cromenos **106/107** apresentam sinais característicos correspondentes aos prótons vinílicos H- $\alpha$ , H- $\beta$  e ao próton H-2. O próton H-2 aparece sob forma de singuleto a desvios químicos de  $\delta$  5,30-6,03 ppm para os isômeros *Z* (**107**) e de  $\delta$  6,26-6,38 ppm para os isômeros *E* (**106**).

Para os isômeros *E* (**106**) a ressonância do próton vinílico H- $\alpha$  ( $\delta$  7,42-7,75 ppm) aparece a desvios superiores ao H- $\beta$  ( $\delta$  6,42-6,50 ppm) (exemplo apresentado na Figura 43). Estes sinais surgem como dupletos com constante de acoplamento de  $J \sim 17$  Hz, confirmando a configuração *E* atribuída. Para os isômeros *Z* (**107**) a ressonância do próton vinílico H- $\alpha$  ( $\delta$  6,22-6,63 ppm) aparece a desvios inferiores ao H- $\beta$  ( $\delta$  6,56-6,74 ppm) (exemplo apresentado na Figura 44). Também aparecem sob a forma de dupletos mas com constante de acoplamento de  $J \sim 12$  Hz, típica da configuração *Z*.

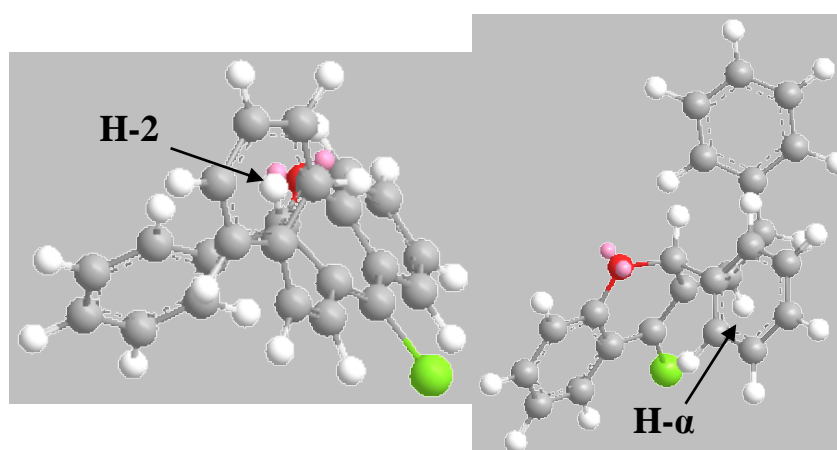


**Figura 43.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do (*E*)-4-cloro-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-2*H*-cromeno **106a**



**Figura 44.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do (Z)-4-cloro-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-2H-cromeno **107a**

Comparando os desvios químicos dos prótons H-2 e H- $\alpha$  dos dois isômeros (*E* e *Z*) observa-se que os valores de ressonância no isômero *E* são superiores ao do isômero *Z* o que pode estar relacionado com a orientação espacial da molécula [foram feitas animações em Chemdraw3D (Figura 45) de modo a ver as interações espaciais dos átomos das moléculas]. Pela orientação espacial das moléculas pode-se depreender que o próton H-2 do isômero *Z* sente o efeito protetor do anel D. Por outro lado o próton H- $\alpha$  do isômero *Z* pode estar a sentir o mesmo efeito mas do anel B.



**Figura 45.** Animações Chemdraw3D do isômero *Z* **107a**

**Tabela 17.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  dos (*E*)-2-*aryl*-4-cloro-3-estiril-2*H*-cromenos **106a-i**

	<b>106a</b>	<b>106b</b>	<b>106c</b>	<b>106d</b>	<b>106e</b>	<b>106f</b>	<b>106g</b>	<b>106h</b>	<b>106i</b>
<b>H-2</b> $\delta$ (ppm)	6,33	6,32	6,31	6,28	6,27	6,26	6,38	6,38	6,36
<i>J</i> (Hz)									
multiplicidade	s	s	s	s	s	s	s	s	s
<b>H-5</b> $\delta$ (ppm)	7,57	7,60	7,55	7,58	7,61	7,56	7,57	7,57-7,62	7,56
<i>J</i> (Hz)	1,3 e 8,0	1,3 e 8,0	1,4 e 8,0	1,4 e 8,3	1,3 e 8,0	1,3 e 8,0	8,1		1,4 e 8,0
multiplicidade	dd	dd	dd	dd	dd	dd	dlargo	m	dd
<b>H-6</b> $\delta$ (ppm)	6,94	6,97	6,94	6,95	6,97	6,93	6,99	7,01	6,97
<i>J</i> (Hz)	1,3; 7,1 e 8,0	1,3; 7,2 e 8,0	1,4 e 7,7	1,4 e 7,6	1,3 e 7,6	1,3 e 7,6	1,2; 7,0 e 8,1	1,3; 7,6 e 8,0	1,4 e 7,8
multiplicidade	ddd	ddd	dt	dt	dt	dt	ddd	ddd	t
<b>H-7</b> $\delta$ (ppm)	7,13	7,18	7,11	7,13	7,17	7,11	7,17	7,21	7,15
<i>J</i> (Hz)	1,3; 7,1 e 8,0	1,3; 7,2 e 8,0	1,4 e 7,7	1,4 e 7,6	1,3 e 7,6	1,3 e 7,6	1,2; 7,0 e 8,1	1,3; 7,6 e 8,0	1,4 e 7,8
multiplicidade	ddd	ddd	dt	dt	dt	dt	ddd	ddd	dt
<b>H-8</b> $\delta$ (ppm)	6,79	6,80	6,78	6,77	6,78	6,76	6,84	6,85	6,83
<i>J</i> (Hz)	1,3 e 8,0	1,3 e 8,0	8,0	1,4 e 8,3	1,3 e 8,0	1,3 e 8,0	1,2 e 8,1	1,3 e 8,0	1,4 e 8,0
multiplicidade	dd	dd	dlargo	dd	dd	dd	ddlargo	dd	dd
<b>H-2'</b> $\delta$ (ppm)	7,39-7,45	7,39-7,42	7,39-7,42	7,44	7,31	7,32	7,60	7,57-7,62	7,60
<i>J</i> (Hz)				8,7	8,8	8,8	9,0		9,0
multiplicidade	m	m	m	d	d	d	d	m	d
<b>H-3'</b> $\delta$ (ppm)	7,25-7,34	7,28-7,33	7,26-7,29	6,80	6,82	6,79	8,14	8,16	8,13
<i>J</i> (Hz)				8,7	8,8	8,8	9,0	8,8	9,0
multiplicidade	m	m	m	d	d	d	d	d	d
<b>H-4'</b> $\delta$ (ppm)	7,25-7,34	7,28-7,33	7,26-7,29						
<i>J</i> (Hz)				-	-	-	-	-	-
multiplicidade	m	m	m						
<b>H-5'</b> $\delta$ (ppm)	7,25-7,34	7,28-7,33	7,26-7,29	6,80	6,82	6,79	8,14	8,16	8,13
<i>J</i> (Hz)				8,7	8,8	8,8	9,0	8,8	9,0
multiplicidade	m	m	m	d	d	d	d	d	d
<b>H-6'</b> $\delta$ (ppm)	7,39-7,45	7,39-7,42	7,39-7,42	7,44	7,31	7,32	7,60	7,57-7,62	7,60
<i>J</i> (Hz)				8,7	8,8	8,8	9,0		9,0
multiplicidade	m	m	m	d	d	d	d	m	d
<b>H-<math>\beta</math></b> $\delta$ (ppm)	6,49	6,50	6,44	6,47	6,47	6,42	6,48	6,49	6,42
<i>J</i> (Hz)	16,5	16,5	16,5	16,5	16,6	16,5	16,5	16,5	16,5
multiplicidade	d	d	d	d	d	d	d	d	d
<b>H-<math>\alpha</math></b> $\delta$ (ppm)	7,56	7,71	7,42	7,53	7,68	7,42	7,61	7,75	7,46
<i>J</i> (Hz)	16,5	16,5	16,5	16,5	16,6	16,5	16,5	16,5	16,5
multiplicidade	d	d	d	d	d	d	d	d	d
<b>H-2''</b> $\delta$ (ppm)	7,39-7,45	7,56	7,37	7,42-7,45	7,55	7,37	7,28-7,37	7,57-7,62	7,39
<i>J</i> (Hz)		9,0	9,1		8,8	8,8			9,0
multiplicidade	m	d	d	m	d	d	m	m	d
<b>H-3''</b> $\delta$ (ppm)	7,25-7,34	8,18	6,85	7,31-7,35	8,17	6,84	7,28-7,37	8,20	6,87
<i>J</i> (Hz)		9,0	9,1		8,8	8,8		8,8	9,0
multiplicidade	m	d	d	m	d	d	m	d	d
<b>H-4''</b> $\delta$ (ppm)	7,25-7,34			7,24-7,29			7,28-7,37		
<i>J</i> (Hz)		-	-		-	-		-	-
multiplicidade	m			m			m		
<b>H-5''</b> $\delta$ (ppm)	7,25-7,34	8,18	6,85	7,31-7,35	8,17	6,84	7,28-7,37	8,20	6,87
<i>J</i> (Hz)		9,0	9,1		8,8	8,8		8,8	9,0
multiplicidade	m	d	d	m	d	d	m	d	d
<b>H-6''</b> $\delta$ (ppm)	7,39-7,45	7,56	7,37	7,42-7,45	7,55	7,37	7,28-7,37	7,57-7,62	7,39
<i>J</i> (Hz)		9,0	9,1		8,8	8,8			9,0
multiplicidade	m	d	d	m	d	m	m	m	d

**Tabela 18.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  dos (Z)-2-*aril*-4-cloro-3-*estiril*-2*H*-cromenos **107a-i**

	<b>107a</b>	<b>107b</b>	<b>107c</b>	<b>107d</b>	<b>107e</b>	<b>107f</b>	<b>107g</b>	<b>107h</b>	<b>107i</b>
<b>H-2</b> $\delta$ (ppm)	5,89	5,78	5,95	5,83	5,72	5,89	5,97	5,85	6,03
<i>J</i> (Hz)									
multiplicidade	s	s	s	s	s	s	s	s	s
<b>H-5</b> $\delta$ (ppm)	7,55	7,55	7,54	7,55	7,61	7,55	7,56	7,56	7,55
<i>J</i> (Hz)	1,3 e 8,0	7,9	1,1 e 7,8	1,2 e 8,0	8,0	1,4 e 8,0	1,3 e 8,0	1,3 e 8,0	1,3 e 8,0
multiplicidade	dd	d	dd	dd	dlargo	dd	dd	dd	dd
<b>H-6</b> $\delta$ (ppm)	6,95	6,97	6,95	6,95	6,97	6,95	6,99	7,01	6,99
<i>J</i> (Hz)	1,3; 7,1 e 8,0	1,2 e 7,6	1,1 e 7,6	1,2 e 7,6	1,3 e 7,6	1,4 e 7,7	1,3 e 7,6	1,3; 7,3 e 8,0	1,3 e 7,6
multiplicidade	ddd	dt	dt	dt	dt	dt	dt	ddd	dt
<b>H-7</b> $\delta$ (ppm)	7,14-7,22	7,16-7,22	7,15	7,11	7,18	7,14	7,20	7,24	7,20
<i>J</i> (Hz)			1,1 e 7,6	1,2 e 7,6	1,3 e 7,6	1,4 e 7,7	1,3 e 7,6	1,3; 7,3 e 8,0	1,3 e 7,6
multiplicidade	m	m	dd	dt	dt	dt	dt	ddd	dt
<b>H-8</b> $\delta$ (ppm)	6,76	6,79	6,77	6,72	6,78	6,72-6,75	6,80	6,84	6,82
<i>J</i> (Hz)	1,3 e 8,0	1,2 e 7,6	1,1 e 7,8	8,0	8,0		1,3 e 8,0	1,3 e 8,0	1,3 e 8,0
multiplicidade	dd	dd	dd	dlargo	dlargo	m	dd	dd	dd
<b>H-2'</b> $\delta$ (ppm)	7,39-7,45	7,16-7,25	7,19-7,23	7,06	7,31	7,09	7,30	7,36	7,34
<i>J</i> (Hz)				8,9	8,7	8,9	9,0	8,8	9,0
multiplicidade	m	m	m	d	d	d	d	d	d
<b>H-3'</b> $\delta$ (ppm)	7,14-7,22	7,16-7,25	7,19-7,23	6,73	6,82	6,72-6,75	8,05	8,09	8,05
<i>J</i> (Hz)				8,9	8,7		9,0	8,8	9,0
multiplicidade	m	m	m	d	d	m	d	d	d
<b>H-4'</b> $\delta$ (ppm)	7,14-7,22	7,16-7,25	7,19-7,23						
<i>J</i> (Hz)				-	-	-	-	-	-
multiplicidade	m	m	m						
<b>H-5'</b> $\delta$ (ppm)	7,14-7,22	7,16-7,25	7,19-7,23	6,73	6,82	6,72-6,75	8,05	8,09	8,05
<i>J</i> (Hz)				8,9	8,7		9,0	8,8	9,0
multiplicidade	m	m	m	d	d	m	d	d	d
<b>H-6'</b> $\delta$ (ppm)	7,14-7,22	7,16-7,25	7,19-7,23	7,06	7,31	7,09	7,30	7,36	7,34
<i>J</i> (Hz)				8,9	8,7	8,9	9,0	8,8	9,0
multiplicidade	m	m	m	d	d	d	d	d	d
<b>H-<math>\alpha</math></b> $\delta$ (ppm)	6,37	6,53	6,24	6,35	6,51	6,22	6,48	6,63	6,34
<i>J</i> (Hz)	12,3	12,2	12,2	12,2	12,3	12,1	12,2	12,2	12,1
multiplicidade	d	d	d	d	d	d	d	d	d
<b>H-<math>\beta</math></b> $\delta$ (ppm)	6,64	6,66	6,58	6,63	6,64	6,56	6,72	6,74	6,65
<i>J</i> (Hz)	12,3	12,2	12,2	12,2	12,3	12,1	12,2	12,2	12,1
multiplicidade	d	d	d	d	d	d	d	d	d
<b>H-2''</b> $\delta$ (ppm)	7,31-7,43	7,53	7,37	7,29-7,42	7,55	7,36	7,33-7,39	7,58	7,34
<i>J</i> (Hz)		8,8	9,0		8,7	8,9		8,8	9,0
multiplicidade	m	d	d	m	d	d	m	d	d
<b>H-3''</b> $\delta$ (ppm)	7,31-7,43	8,17	6,87	7,29-7,42	8,17	6,87	7,33-7,39	8,20	6,87
<i>J</i> (Hz)		8,8	9,0		8,7	8,9		8,8	9,0
multiplicidade	m	d	d	m	d	d	m	d	d
<b>H-4''</b> $\delta$ (ppm)	7,31-7,43			7,29-7,42			7,33-7,39		
<i>J</i> (Hz)		-	-		-	-		-	-
multiplicidade	m			m			m		
<b>H-5''</b> $\delta$ (ppm)	7,31-7,43	8,17	6,87	7,29-7,42	8,17	6,87	7,33-7,39	8,20	6,87
<i>J</i> (Hz)		8,8	9,0		8,7	8,9		8,8	9,0
multiplicidade	m	d	d	m	d	d	m	d	d
<b>H-6''</b> $\delta$ (ppm)	7,31-7,43	7,53	7,37	7,29-7,42	7,55	7,36	7,33-7,39	7,58	7,34
<i>J</i> (Hz)		8,8	9,0		8,7	8,9		8,8	9,0
multiplicidade	m	d	d	m	d	d	m	d	d

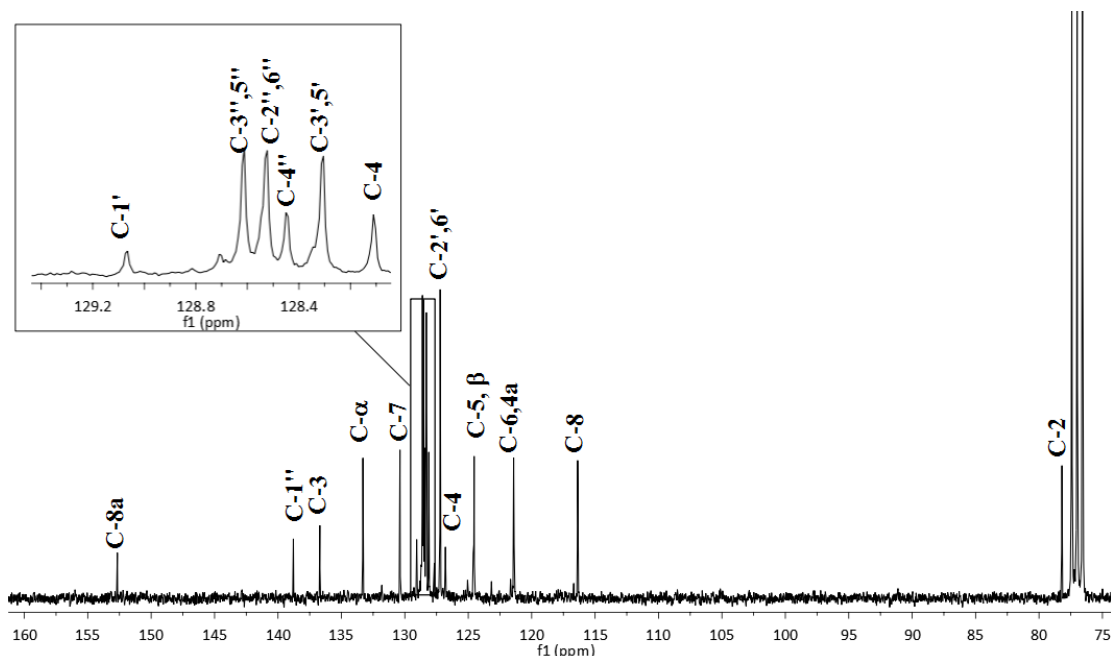


Os prótons do anel A do isômero *E* e do isômero *Z* apresentam desvios químicos semelhantes, verificando-se que os prótons H-5 e H-8 aparecem sob a forma de dupletos largos ou duplo dupletos, sendo o H-5 o mais desprotegido porque se encontra espacialmente próximo do átomo de cloro (átomo volumoso), havendo repulsão entre as nuvens electrónicas, logo o H-5 fica mais desprotegido. Os prótons H-6 e H-7 surgem como duplos dupletos de dupletos ou duplos tripletos, neste caso o H-7 é mais desprotegido que o H-6 (Tabela 18, Tabela 17). Os prótons H-6 e H-8 encontram-se em posição *para* e *orto* relativamente ao átomo de oxigénio do anel heterocíclico.

A presença de substituintes nos anéis B e D provoca alterações nos desvios químicos dos prótons desses anéis ou seja, a presença dos grupos 4''-etoxilo e 4'-metoxilo exerce efeito mesomérico protetor nas posições *orto* (H-3'',5'' e H-3',5') enquanto o grupo 4'- ou 4''-nitro exerce um efeito mesomérico desprotetor nesses mesmos prótons *orto*.

Na zona alifática aparecem os sinais correspondentes aos singletos dos grupos metoxilos, a  $\delta$  3,73-3,75 ppm, bem como o quarteto e o triplete dos grupos etoxilos, que surgem a  $\delta$  4,02-4,06 ppm e 1,41-1,43 ppm, respetivamente.

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos (*E*)/(*Z*)-2-aril-4-cloro-3-estiril-2*H*-cromenos **106/107** são muito semelhantes entre si (um exemplo representado na Figura 46).

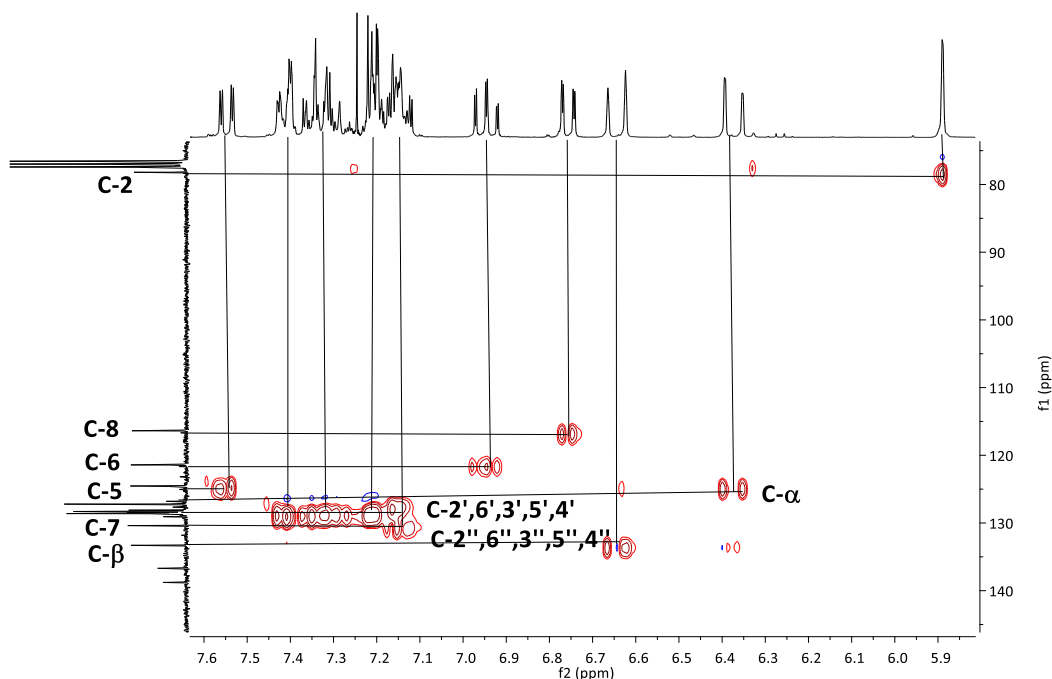


**Figura 46.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do (*Z*)-4-cloro-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-2*H*-cromeno **107a**

Para assinalar/interpretar os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos cromenos **106** e **107** foram obtidos os espectros bidimensionais HSQC ( $^1\text{J}_{\text{H/C}}$ ), que permitiram identificar os

carbonos protonados, e HMBC ( $^3J_{H/C}$ ) que permitiu confirmar a ressonância dos protonados e assinalar os não protonados por correlações a 2 e 3 ligações com protões. Na Figura 47 pode-se ver um exemplo de um espectro de HSQC do (Z)-4-cloro-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-2H-cromeno **107a**, sendo possível assinalar as seguintes conetividades entre (Tabela 19):

- Os protões H-2, H-5, H-6, H-7, H-8 e os carbonos a  $\delta$  78,2; 124,6; 121,4; 130,4 e 116,4 ppm, respetivamente;
- Os protões H-2',6'; H-3',5' e H-4' e os carbonos a  $\delta$  127,2; 128,3 e 128,1 ppm, respetivamente;
- Os protões H- $\alpha$  e H- $\beta$  e os carbonos a  $\delta$  133,3 e 124,5 ppm, respetivamente;
- Os protões H-2'',6''; H-3'',5'' e H-4'' os carbonos a  $\delta$  128,5; 128,6 e 128,4 ppm, respetivamente.

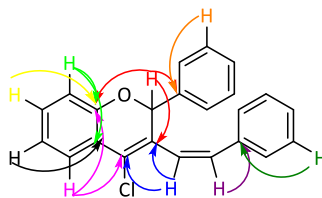


**Figura 47.** Espectro de HSQC do (Z)-4-cloro-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-2H-cromeno **107a**

Através das conetividades estabelecidas a partir dos espectros de HMBC foi possível assinalar os carbonos não protonados, tais como os apresentados pelas correlações do composto **107a**, como exemplo apresentado na Figura 48:

- Os protões H-8, H-7 permitem o assinalamento do carbono C-8a a  $\delta$  152,7 ppm;

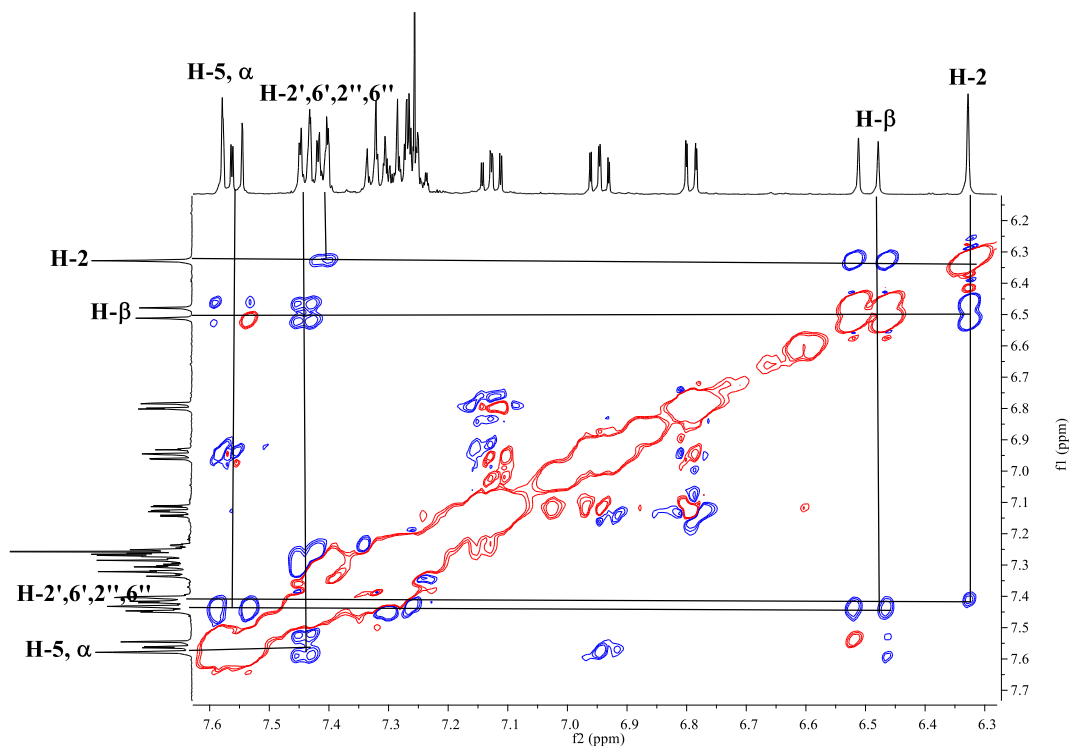
- Os prótons H-2, H-3',5' permitem o assinalamento do carbono C-1' a  $\delta$  138,8 ppm;
- Os prótons H- $\beta$  e H-3'',5'' permitem o assinalamento do carbono C-1'' a  $\delta$  136,7 ppm;
- Os prótons H- $\alpha$  e H-2 permitem o assinalamento do carbono C-3 a  $\delta$  129,1 ppm;
- Os prótons H- $\alpha$  e H-5 permitem o assinalamento do carbono C-4 a  $\delta$  126,8 ppm;
- Os prótons H-6 e H-8 permitem o assinalamento do carbono C-4a a  $\delta$  121,3 ppm.



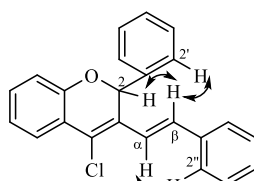
**Figura 48.** Conetividades de HMBC do (Z)-4-cloro-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-2H-cromeno **107a**

A configuração *E* ou *Z* da ligação dupla foi estabelecida, tal como foi anteriormente referido, tendo em conta a constante de acoplamento dos seus prótons (*trans*: 16,5-16,6 Hz e *cis* 12,1-12,3 Hz). A conformação *s-trans* representada nas estruturas foi estabelecida pela análise bidimensional de NOESY. Como exemplos foram apresentados os espectros dos isómero (*E*)-4-cloro-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-2H-cromeno **106a** (Figura 49) e (Z)-4-cloro-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-2H-cromeno **107a** (Figura 51).

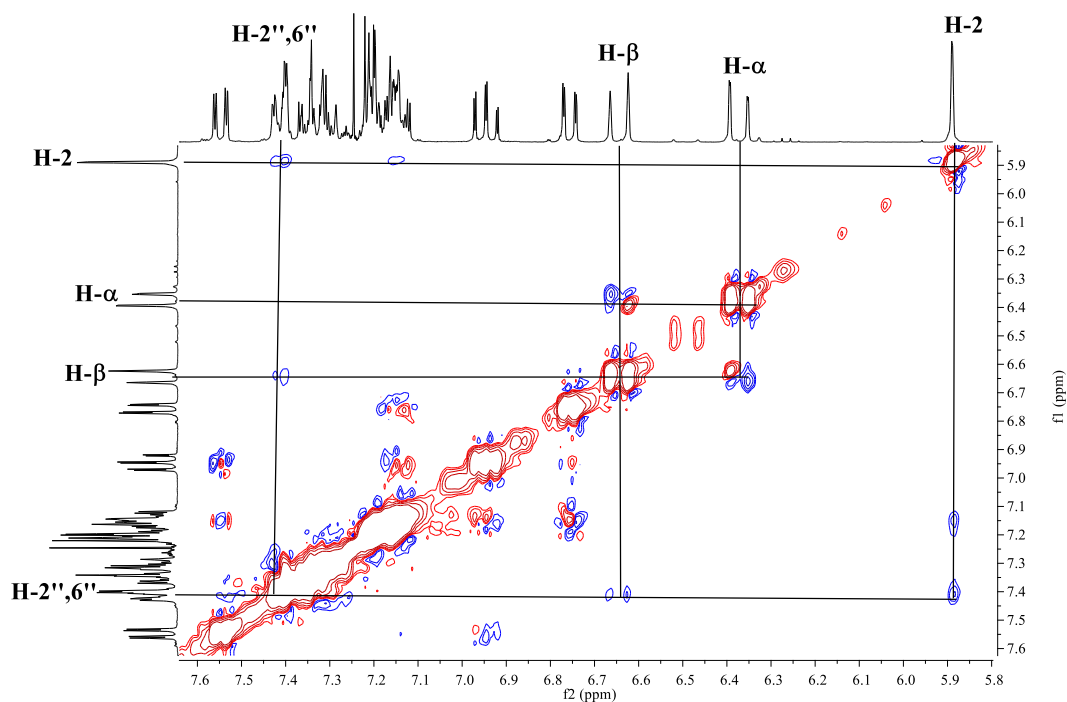
No espectro do isómero **106a** pode-se detetar o efeito NOE entre os prótons H- $\beta$  e H-2, bem como entre os prótons H- $\beta$  e H-2',6' e também a correlação NOE entre H-2'',6'' e H- $\alpha$  (Figura 50) também ajuda a confirmar a conformação *s-trans* representada.



**Figura 49.** Espectro NOESY do (*E*)-4-cloro-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-2*H*-cromeno **106a**

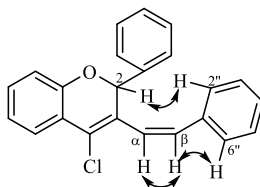


**Figura 50.** Efeito NOE observado no espectro do (*E*)-4-cloro-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-2*H*-cromeno **106a**



**Figura 51.** Espectro NOESY do (Z)-4-cloro-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-2H-cromeno **107a**

No espectro do isômero (Z)-4-cloro-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-2H-cromeno **107a** deteta-se o efeito NOE entre os prótons H-α e H-β, bem como entre os prótons H-2'',6'' e H-2 e H-2'',6'' e H-β (Figura 52), o que também confirma a conformação representada.



**Figura 52.** Efeito NOE observado no espectro do (Z)-4-cloro-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-2H-cromeno **107a**

§§

§§ Esta página foi deixada em branco

**Tabela 19.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos (*E*)/(*Z*)-2-aril-4-cloro-3-estiril-2*H*-cromenos **106/107**

	<b>106a</b>	<b>106b</b>	<b>106c</b>	<b>106d</b>	<b>106e</b>	<b>106f</b>	<b>106g</b>	<b>106h</b>	<b>106i</b>	<b>107a</b>	<b>107b</b>	<b>107c</b>	<b>107d</b>	<b>107e</b>	<b>107f</b>	<b>107g</b>	<b>107h</b>	<b>107i</b>
<b>C-2</b>	77,4	77,2	77,1	76,9	76,8	76,9	75,6	75,4	75,2	78,2	78,5	78,2	77,9	78,2	77,9	77,3	77,0	76,7
<b>C-3</b>	136,7	137,2	137,8	128,5	128,7	128,7	136,3	130,6	128,7	129,1	138,2	129,5	129,3	129,3	129,7	126,7	126,4	127,5
<b>C-4</b>	127,2	126,4	125,8	127,4	126,4	127,7	126,3	125,5	126,2	126,8	127,6	126,3	126,8	126,5	126,2	127,7	128,6	128,3
<b>C-4a</b>	122,2	121,7	122,4	122,2	121,6	122,4	122,0	121,6	122,0	121,3	121,9	121,5	121,4	121,6	121,4	121,0	120,8	121,3
<b>C-5</b>	125,0	125,5	124,9	125,0	125,4	124,8	125,4	125,8	125,0	124,6	125,5	124,5	124,5	125,4	124,4	124,8	125,2	124,8
<b>C-6</b>	121,7	121,9	121,6	121,6	121,8	121,5	122,3	122,5	122,1	121,4	121,7	121,4	121,3	121,8	121,3	121,9	122,4	122,0
<b>C-7</b>	130,4	131,0	130,0	130,3	131,2	130,0	130,8	131,6	130,2	130,4	131,0	130,2	130,3	131,2	130,2	130,7	131,3	130,7
<b>C-8</b>	116,7	116,9	116,6	116,7	116,9	116,6	116,7	116,9	116,4	116,4	116,5	116,3	116,4	116,9	116,4	116,2	116,6	116,3
<b>C-8a</b>	152,2	152,5	152,1	152,2	152,4	152,0	151,8	152,0	151,4	152,7	152,4	152,6	152,5	152,4	152,5	152,1	152,2	152,2
<b>C-1'</b>	129,7	129,2	129,4	129,8	129,2	129,9	144,9	144,3	144,8	128,7	129,0	129,1	130,8	129,2	130,9	147,5	145,3	147,4
<b>C-2'</b>	127,7	127,6	128,5	128,7	127,1	129,1	123,8	128,6	128,1	127,2	127,2	127,2	128,7	129,0	128,7	127,8	127,9	130,1
<b>C-3'</b>	128,7	128,7	127,7	113,9	114,0	113,8	128,7	124,2	123,6	128,3	128,5	128,2	113,6	114,0	113,6	123,3	124,0	123,5
<b>C-4'</b>	128,3	128,8	128,6	159,8	160,0	159,7	148,7	148,1	147,8	128,1	128,7	128,4	159,7	160,0	159,6	145,8	147,9	146,2
<b>C-5'</b>	128,7	128,7	127,7	113,9	114,0	113,8	128,7	124,2	123,6	128,3	128,5	128,2	113,6	114,0	113,6	123,3	124,0	123,5
<b>C-6'</b>	127,7	127,6	128,5	128,7	127,1	129,1	123,8	128,6	128,1	127,2	127,2	127,2	128,7	129,0	128,7	127,8	127,9	130,1
<b>C-α</b>	123,2	127,3	121,0	123,0	127,2	120,9	123,0	127,1	120,6	133,3	130,9	132,9	133,3	131,0	132,9	133,7	131,5	133,6
<b>C-β</b>	131,8	129,0	131,5	131,8	128,9	131,4	132,0	129,1	131,5	124,5	128,3	122,7	124,4	128,2	122,6	124,0	127,8	122,3
<b>C-1''</b>	137,7	143,1	128,4	136,7	143,4	129,4	127,7	142,6	126,4	136,7	143,3	138,9	136,7	143,2	129,1	136,3	142,8	128,7
<b>C-2''</b>	126,8	127,2	128,1	126,8	129,0	128,1	126,9	127,2	128,5	128,5	129,2	130,1	128,6	127,1	130,0	128,5	129,3	127,9
<b>C-3''</b>	128,5	124,1	114,7	129,1	124,1	114,6	128,9	123,9	114,6	128,6	123,8	114,4	128,5	124,1	114,6	128,4	123,7	114,5
<b>C-4''</b>	128,6	146,8	159,3	128,3	147,0	159,2	128,8	147,2	159,4	128,4	147,0	158,8	128,1	147,0	158,8	128,3	147,3	159,1
<b>C-5''</b>	128,5	124,1	114,7	129,1	124,1	114,6	128,9	123,9	114,6	128,6	123,8	114,4	128,5	124,1	114,6	128,4	123,7	114,5
<b>C-6''</b>	126,8	127,2	128,1	126,8	129,0	128,1	126,9	127,2	128,5	128,5	129,2	130,1	128,6	127,1	130,0	128,5	129,3	127,9

\*\*\*

\*\*\* Esta página foi deixada em branco



# Capítulo 4.A

**Síntese e caracterização estrutural das 5-arilbenzo[*c*]xantonas**



## 1. Objetivos

Através da reação de eletrociclicização/oxidação das (*E*)-3-estirilflavonas **58** obter as 5-arilbenzo[*c*]xantonas **108** e fazer a elucidação estrutural dos novos compostos obtidos.

## 2. Eletrociclicização/oxidação das (*E*)-3-estirilflavonas em 5-arilbenzo[*c*]xantonas

Tendo em conta o nosso interesse na síntese de derivados heterocíclicos, em particular derivados de xantonas, para posterior avaliação de atividade biológica, desenvolveu-se uma nova rota de síntese de uma nova classe de compostos, as benzo[*c*]xantonas (Esquema 61). O objetivo principal é sintetizar derivados polimetoxilados, para posterior preparação de derivados poli-hidroxilados que poderão vir a ser bons antioxidantes. No entanto, para determinar o efeito dos substituintes na reatividade das (*E*)-3-estirilflavonas foram usados derivados contendo outros tipos de substituintes **58a-e**.

Começou-se por estudar a reatividade das (*E*)-3-estirilflavonas substituídas com grupos sacadores e dadores de eletrões na posição 4' do anel B em reações de eletrociclicização/oxidação (Esquema 61). Foram testados vários procedimentos experimentais, tais como aquecimento clássico, luz do dia, lâmpada de halogéneo de 500W e irradiação micro-ondas, para obter a 5-fenilbenzo[*c*]xantona **108a** (Tabela 20).

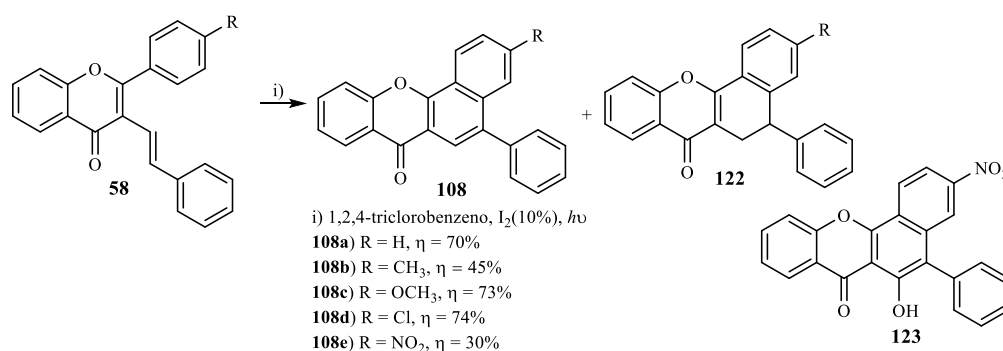
**Tabela 20.** Condições de síntese de 5-fenilbenzo[*c*]xantonas **108a**

Entrada	Condições reacionais	Fonte de aquecimento	Tempo (d)	Rendimento η 108 (%)	Rendimento η 122 (%)
1	TCB	230 °C	3	-	-
2	TCB, I <sub>2</sub>	230 °C	3	-	-
3	TCB, I <sub>2</sub>	230 °C	7	-	-
4	CHCl <sub>3</sub>	500 W <sup>a</sup>	7	15	8
5	CHCl <sub>3</sub>	t.a. <sup>b</sup>	7	14	15
6	TCB, I <sub>2</sub>	t.a. <sup>b</sup>	5	17	10
7	TCB, I <sub>2</sub> , MW	400 W	45 min.	-	-
8	TCB, I <sub>2</sub> , <i>hν</i>	400 W	3	70	-

<sup>a</sup>Projektor de luz branca de halogéneo, <sup>b</sup>Luz do sol

A análise da tabela mostra que por aquecimento clássico e irradiação com micro-ondas não ocorre a transformação pretendida (entrada 1, 2, 3 e 7, Tabela 20). Quando se

usou a luz do dia ou uma lâmpada de halogéneo (entradas 4, 5 e 6, Tabela 20) e uma quantidade catalítica de iodo obteve-se a 5-fenilbenzo[*c*]xantona **108a** pretendida em baixos rendimentos e simultaneamente o derivado ciclizado mas não aromatizado **122**, também em baixos rendimentos. Normalmente no tlc consegue-se distinguir os dois compostos uma vez que o R<sub>f</sub> da 5-fenilbenzo[*c*]xantona **108** é menor que o do composto **122**. Atendendo a estes resultados testou-se uma fonte de energia mais potente, uma lâmpada de UV de mercúrio de alta pressão com potência de 400W, condições que permitiram a síntese do derivado pretendido com bom rendimento (entrada 8). Este método permitiu efetuar a eletrociclização/oxidação de 3-estirilflavonas **58**. Nalguns casos as 5-arilbenzo[*c*]xantonas **108** pretendidas foram obtidas em rendimentos menos bons (Esquema 61).

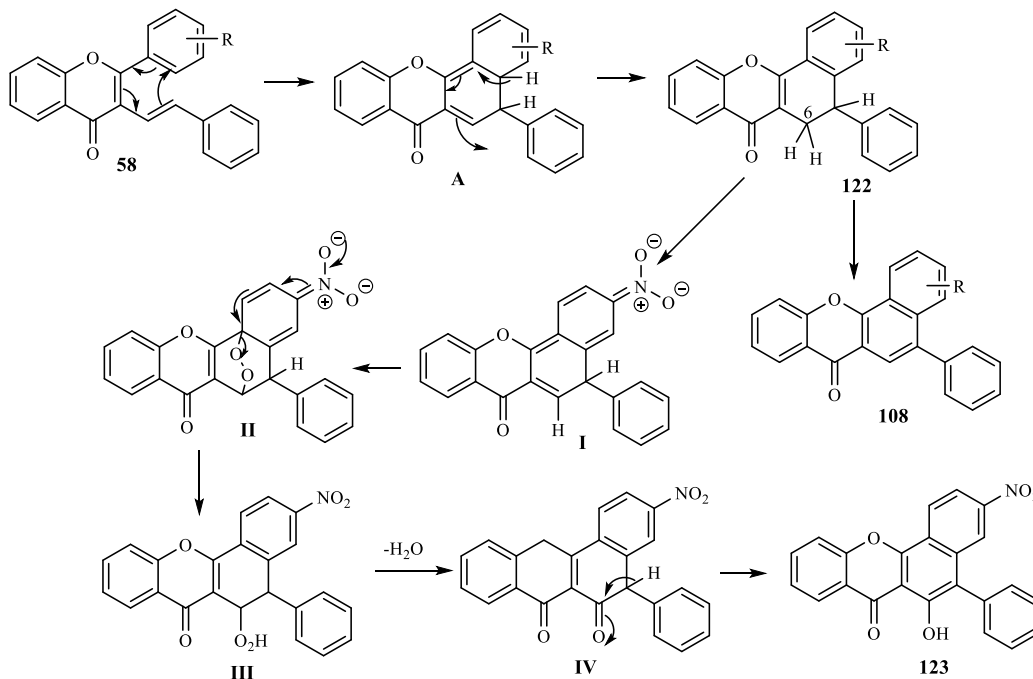


Esquema 61

O rendimento do composto **108b** é moderado devido à baixa reatividade da 3-(2-fenilvinil)-4'-metilflavona **58b** na reação de eletrociclização/oxidação. O mecanismo proposto para esta transformação envolve a eletrociclização e rearomatização originando **122**, seguida de oxidação direta do composto **122** dando origem à 5-arilbenzo[*c*]xantona pretendida **108** (Esquema 62).

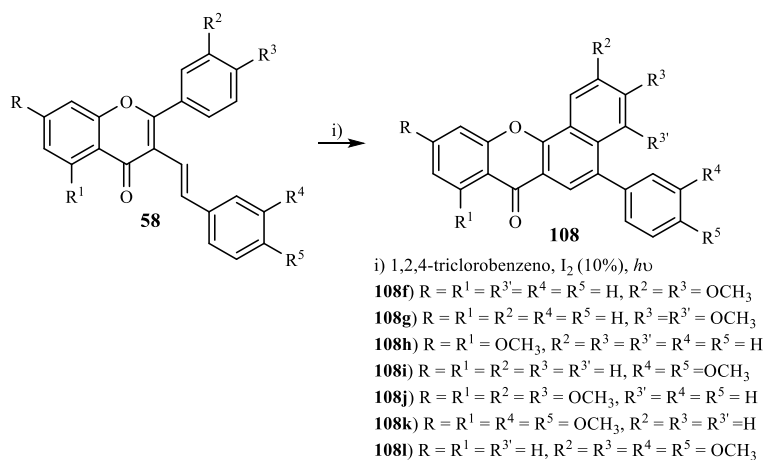
Para o composto **108e** o rendimento obtido é baixo porque foi obtido como produto secundário da reação o composto **123** (54%). Como se pode observar pelo mecanismo de reação a presença de um grupo fortemente sacador de eletrões (NO<sub>2</sub>) poderá conduzir à formação do dieno **I** devido a perda do protão metilénico ácido H-6. A reação deste dieno com oxigénio singuleto origina o cicloadducto **II**, cujo rearranjo origina o hidroperóxido **III**, que por desidratação origina a cetona **IV**. Esta por tautomerismo ceto-enólico gera o composto aromatizado obtido **123**.

A formação do derivado **123** e o mecanismo de reação foi confirmado fazendo reagir a 4'-nitro-3-(2-fenilvinil)flavona **58d** com azul-de-metileno, gerador de oxigénio singuleto. Neste caso foi possível obter o composto **123** com um rendimento de 86%.<sup>26b</sup>



Esquema 62

A aplicação destas condições na síntese de derivados 5-arilbenzo[c]xantonas polimetoxiladas não foi simples (Esquema 63). O procedimento foi testado para a síntese de vários derivados metoxilados, contudo como se pode observar pelos resultados obtidos ocorre decomposição durante a reação ou durante a purificação, e em alguns casos ainda se recupera reagente de partida (Tabela 21).



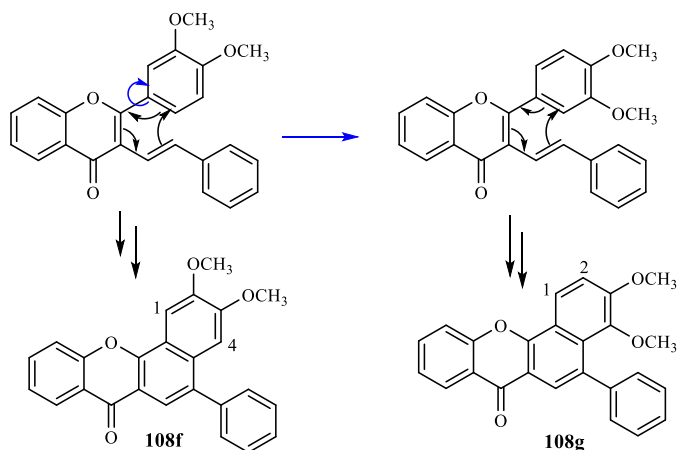
Esquema 63

Os derivados **108f,g** foram obtidos na mesma reação, utilizando como reagente de partida (*E*)-3-(2-fenilvinil)-3',4'-dimetoxiflavona **58j**. Os dois compostos são isômeros estruturais, resultam da rotação livre do anel B da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-3',4'-dimetoxiflavona **58j** levando às duas possíveis reações de eletrociclicização que pode ocorrer nos carbonos C-2' ou C-6'. O rendimento global foi de 60%, sendo a 5-fenil-3,4-dimetoxibenzo[*c*]xantona **108g** (40%) o composto maioritário.

**Tabela 21.** Condições testadas para síntese de 5-arilbenzo[*c*]xantonas polimetoxiladas **108f-l**

Entrada	Derivados	Tempo reação	Resultados
1	108f	9 dias	Decomposição; 5-fenil-2,3-dimetoxibenzo[ <i>c</i> ]xantona (25%)
2	108f,g	5 dias	r.p. (60%); 5-fenil-2,3-dimetoxibenzo[ <i>c</i> ]xantona (10%); 5-fenil-1,2-dimetoxibenzo[ <i>c</i> ]xantona (5%)
3	108f,g	4 dias	r.p. (vest.); 5-fenil-2,3-dimetoxibenzo[ <i>c</i> ]xantona (20%); 5-fenil-3,4-dimetoxibenzo[ <i>c</i> ]xantonas (40%)
4	108h	9 dias	Decomposição; 5-fenil-8,10-dimetoxibenzo[ <i>c</i> ]xantona (30%)
5		4 dias	5-fenil-8,10-dimetoxibenzo[ <i>c</i> ]xantona (60%); r.p. (15%)
6	108i	11 dias	Decomposição; r.p. (15%); 5-(3,4-dimetoxifenil)benzo[ <i>c</i> ]xantona (25%)
7		9 dias e	Decomposição; 5-(3,4-dimetoxifenil)benzo[ <i>c</i> ]xantona (30%)
8	108j	7 dias 12h	Decomposição, r.p. (40%), 5-fenil-2,3,8,10-tetrametoxibenzo[ <i>c</i> ]xantona (20%)
9		4 dias	r.p. (80%), 5-fenil-2,3,8,10-tetrametoxibenzo[ <i>c</i> ]xantona (10%)
10	108k	9 dias	Decomposição, 8,10-dimetoxi-5-(3,4-dimetoxifenil)benzo[ <i>c</i> ]xantona (27%)
11	108l	9 dias 18h	Decomposição, r.p. (40%), 8,10-dimetoxi-5-(3,4-dimetoxifenil)benzo[ <i>c</i> ]xantona (26%)
12		3 dias	r.p. (30%), 2,3-dimetoxi-5-(3,4-dimetoxifenil)benzo[ <i>c</i> ]xantona (46%)

Foi necessário fazer algumas experiências de modo a definir as melhores condições de síntese (entradas 1,2,3, Tabela 21) das 5-fenil-2,3-dimetoxibenzo[*c*]xantona e 5-fenil-3,4-dimetoxibenzo[*c*]xantona. O mecanismo de reação mostra a formação dos compostos obtidos **108f** e **108g** (Esquema 64).



Esquema 64

Como se pode observar na maior parte dos casos, 9 dias ou 11 dias de reação leva a degradação do composto de partida, contudo essa degradação pode ocorrer tanto durante as purificações como durante a reação. O derivado **108h** foi obtido com um bom rendimento (60%) após ter diminuído o tempo de reação para 4 dias (entrada 5, Tabela 21).

O composto **108i** (entradas 6,7, Tabela 21), foi obtido com rendimentos baixos, verificando-se decomposição no meio reacional, diminuindo o tempo de reação de 11 dias para 9 dias permitiu aumentar o rendimento em 5% (passou de 25% para 30%). Poder-se-ia ter diminuído ainda mais o tempo de reação de modo a verificar se o rendimento aumentava e se havia menos decomposição, mas devido à falta de tempo tal tentativa não se realizou.

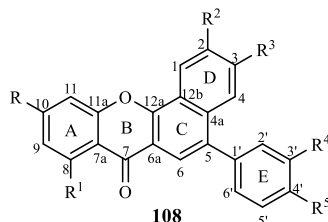
Relativamente aos derivados que apresentam 4 substituintes metoxilo na sua estrutura (**108j,k,l**), não se devem usar tempos de reação longos (7 ou 9 dias de reação) porque se verifica decomposição no meio reacional e os rendimentos são baixos (entradas 8-12, Tabela 21).

Estes resultados não são conclusivos, contudo pode-se dizer que o procedimento funciona com as (*E*)-3-estirilflavonas monosubstituídas (**58a-e**), havendo alguns casos em que o rendimento das 5-arylbenzo[*c*]xantonas são baixos; **108b** é baixo devido a baixa reatividade do reagente de partida, e no caso da 5-arylbenzo[*c*]xantona **108e** porque o mecanismo de reação leva a formação do derivado **123** que aparece como produto principal da reação.

Com as (*E*)-3-estirilflavonas metoxiladas **58f-l** em diversas posições pode-se dizer que a reação funciona porque em todos os casos se obteve a 5-arylbenzo[*c*]xantona **108f-l**

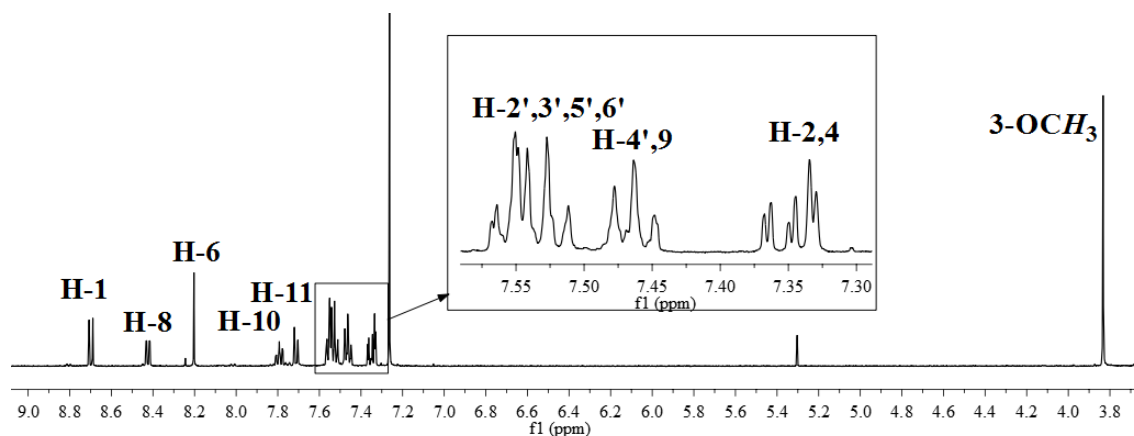
pretendida, contudo os rendimentos são baixos porque os compostos de partida são pouco reativos, e o processo de purificação é moroso.

### 3. Caracterização estrutural das 5-arilbenzo[*c*]xantonas



**Figura 53.** Estrutura da 5-arilbenzo[*c*]xantona **108** e respetiva numeração

As principais características do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  das 5-arilbenzo[*c*]xantonas **108** (exemplo apresentado na Figura 54) consistem no sinal correspondente ao próton H-6 em forma de singuleto, a  $\delta$  8,01-8,40 ppm e o desaparecimento dos sinais correspondentes aos prótons vinílicos H- $\alpha$  e H- $\beta$  dos respetivos precursores **58**.



**Figura 54.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-fenil-3-metoxibenzo[*c*]xantona **108c**

Foram também assinalados, na zona alifática, os singletos correspondentes aos prótons dos substituinte metoxilo para os derivados 5-arilbenzo[*c*]xantonas **108c,f-l**, e o singuleto correspondente aos prótons metílicos da posição 3 do derivado **108b** a  $\delta$  2,50 ppm.

Na zona aromática aparecem os prótons dos anéis A, D e E das 5-arilbenzo[*c*]xantonas **108**. Nos derivados onde o anel A não apresenta substituintes podem-se identificar os prótons H-8 e H-10, que são os mais desprotegidos. O H-8 aparece como duplo duplete a  $\delta$  8,41-8,45 ppm, sendo o mais desprotegido devido ao efeito mesomérico e anisotrópico desprotetor do grupo carbonilo da posição 7. Os prótons H-9 e H-11 são os



mais protegidos aparecendo como duplos dupletos largos ou duplos dupletos de dupletos (Tabela 22). A presença de substituintes metoxilo nas posições 8 e 10 origina outro padrão de substituição, já identificado anteriormente. Neste caso os prótons H-9 e H-11 aparecem como dupletos com constantes de acoplamento  $J \sim 2,3$  Hz típica de um acoplamento *meta* (Tabela 22).

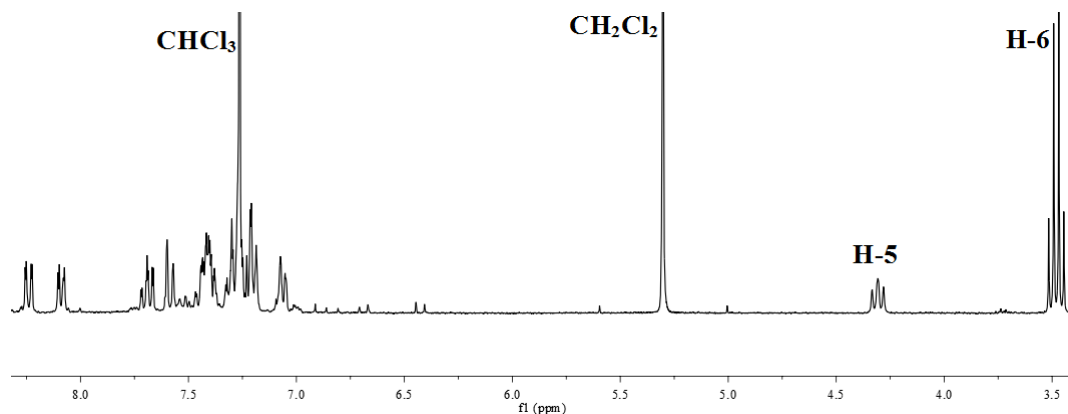
O anel D também apresenta sinais característicos do padrão de substituintes de anel. Quando é monosubstituído na posição 3, o anel apresenta os sinais correspondentes aos prótons H-1, H-2 e H-4. O próton H-1 aparece sob a forma de duplete ou duplo duplete a desvios químicos  $\delta$  8,48-8,70 ppm superiores aos restantes prótons devido ao efeito desprotetor através do espaço do átomo de oxigênio do anel B. As ressonâncias dos prótons H-2 e H-4 dependem da presença de substituintes dadores de elétrons ( $\text{OCH}_3$ ) ou sacadores de elétrons ( $\text{NO}_2$ ) na posição 3. Os grupos dadores de elétrons fazem com que apareçam a desvios químicos inferiores quando comparado com os derivados sem substituintes no anel ( $\Delta\delta \sim -0,30$  a  $-0,70$ ), e no caso de grupos sacadores surgem a desvios químicos superiores ( $\Delta\delta \sim +0,93$  a  $+1,20$ ). Quando o anel não se encontra substituído, os sinais dos prótons H-1, H-4 e H-2, H-3 surgem sob a forma de duplos dupletos e duplos dupletos de dupletos. Nesta caso os prótons H-1 e H-4 são os mais desprotegidos (Tabela 22).

Outro padrão de substituição apresentado e característico consiste na presença de dois substituintes metoxilo no anel D. Existem dois casos diferentes, se os substituintes ocuparem as posições 2 e 3 os prótons H-1 e H-4 aparecem sob a forma de singuletos, sendo o H-1 o mais desprotegido. Quando os substituintes metoxilo ocupam as posições 3 e 4, os dois sinais correspondentes aos prótons H-1 e H-2 surgem sob a forma de dupletos com constantes de acoplamento  $J \sim 9$  Hz (Tabela 22).

Por último o anel E pode ser não substituído apresentando os sinais correspondentes aos prótons H-2', 6', 3', 5', 4' como multipletos (Tabela 22). A presença de substituintes metoxilo na posição 3', 4' faz com que esse anel apresente três sinais correspondentes aos prótons H-2', H-5' e H-6' os dois primeiros sob a forma de dupletos e o último como duplo duplete (Tabela 22).

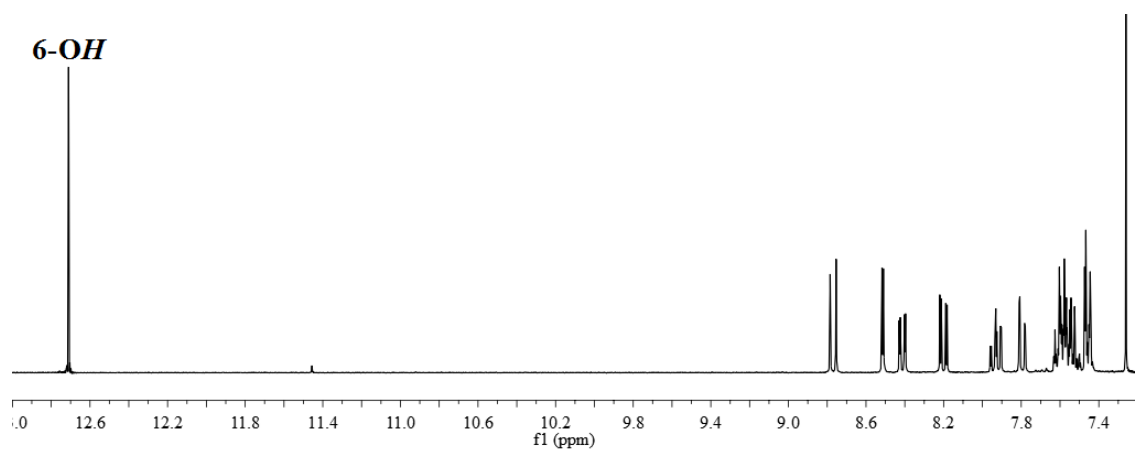
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5,6-di-hidro-5-fenilbenzo[*c*]xantona **122** (Figura 55) é semelhante ao espectro de 5-fenilbenzo[*c*]xantona **108a**, contudo neste caso, como não ocorreu a oxidação entre os carbonos C-5 e C-6 verifica-se na zona alifática o

aparecimento de dois sinais sob a forma de um tripleto e duplo duplete correspondentes a H-5, H-6 a  $\delta$  4,32 e 3,48 ppm, respetivamente.



**Figura 55.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5,6-di-hidro-5-fenilbenzo[*c*]xantona **122**

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-fenil-6-hidroxi-3-nitrobenzo[*c*]xantona **123** (Figura 56) apresenta um singuleto a  $\delta$  12,71 ppm correspondente à ressonância do protão do grupo hidroxilo na posição 6 que está em ponte de hidrogénio com o grupo carbonilo da posição 7. Em ambos os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de **122** e **123** desaparece o singuleto correspondente ao protão H-6.



**Figura 56.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-fenil-6-hidroxi-3-nitrobenzo[*c*]xantona **123**

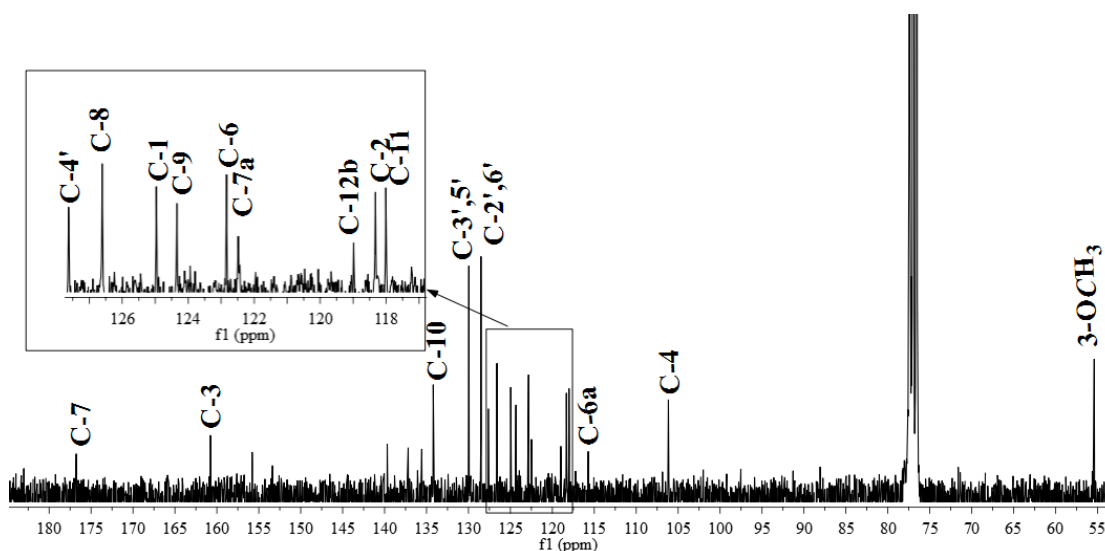
**Tabela 22.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS), constantes de acoplamento (*J*, Hz) e multiplicidade do RMN de <sup>1</sup>H das 5-arilbenzo[*c*]xantona **108**

	108a	108b	108c	108d	108e	108f	108g	108h	108i	108j	108k	108l
<b>H-1</b> δ(ppm)	8,81	8,65	8,69	8,70	8,48	8,13	8,60	8,80	8,70	7,90	8,69	8,12
<i>J</i> (Hz)	1,5 e 8,0	8,5	9,0	8,9	2,0 e 9,2		9,2	8,0	8,5		7,9	
multiplicidade	dd	d	d	d	dd	s	d	d	d	s	dlargo	s
<b>H-2</b> δ(ppm)	7,74	7,47-7,50	7,36	7,65	8,95		7,49	7,67-7,76	7,66		7,62-7,67	
<i>J</i> (Hz)	1,5; 6,5 e 8,0		2,4 e 9,0	2,0 e 8,9	2,0 e 9,2	-	9,2		1,5 e 8,5	-		-
multiplicidade	ddd	m	dd	dd	dd		d	m	dt		m	
<b>H-3</b> δ(ppm)	7,67							7,67-7,76	7,66		7,62-7,67	
<i>J</i> (Hz)	1,5; 6,5 e 8,0	-	-	-	-	-	-		1,5 e 8,5	-		-
multiplicidade	ddd							m	dt		m	
<b>H-4</b> δ(ppm)	8,02	7,74	7,33	7,96	8,93	7,34		8,06	7,98	7,34	8,03	7,38
<i>J</i> (Hz)	1,5 e 8,0	1,5	2,4	2,0	2,0		-	1,5 e 8,0	8,5		7,9	
multiplicidade	dd	d	d	d	d	s		dd	d	s	dlargo	s
<b>H-6</b> δ(ppm)	8,24	8,18	8,20	8,25	8,40	8,01	8,04	8,24	8,21	8,09	8,23	8,00
<i>J</i> (Hz)												
multiplicidade	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s	s
<b>H-8</b> δ(ppm)	8,44	8,41	8,42	8,41	8,44	8,45	8,41	8,44				8,43
<i>J</i> (Hz)	1,3 e 8,0	1,5 e 8,1	1,3 e 8,3	1,4 e 8,5	1,4 e 8,1	1,7 e 8,2	1,5 e 8,3	1,3 e 8,1	-	-	-	1,3 e 8,0
multiplicidade	dd	dd	dd	dd	dd	dd	dd	dd				dd
<b>H-9</b> δ(ppm)	7,47	7,45	7,47	7,47	7,49	7,45	7,34-7,46	7,48	6,75	6,72	6,75	7,47
<i>J</i> (Hz)	7,0 e 8,0	7,0 e 8,1	7,5	7,5 e 8,5 ddlrgo	7,0 e 8,1	7,0 e 8,2		1,3; 7,0 e 8,1	2,2	2,3	2,3	1,3; 7,0 e 8,0
multiplicidade	ddlargo	ddlargo	dt	ddlargo	ddlarg	ddlargo	m	ddd	d	d	d	ddd
<b>H-10</b> δ(ppm)	7,81	7,78	7,79	7,82	7,87	7,79	7,79	7,82				7,78
<i>J</i> (Hz)	1,3; 7,0 e 8,0	7,0 e 8,1	1,3; 7,0 e 8,3	1,4; 7,5 e 8,5	1,4; 7,0 e 8,1	1,7; 7,0 e 8,2	1,5; 7,0 e 8,3	1,3; 7,0 e 8,1	-	-	-	7,0 e 8,0
multiplicidade	ddd	ddlargo	ddd	ddd	ddd	ddd	ddd	ddd				ddlargo
<b>H-11</b> δ(ppm)	7,75	7,71	7,71	7,71	7,77	7,75	7,72	7,67-7,76	6,43	6,42	6,43	7,74
<i>J</i> (Hz)	8,0	8,1	8,3	1,4 e 8,5	8,1	1,7 e 8,2	8,3		2,2	2,3	2,3	8,0
multiplicidade	dlargo	dlargo	dlargo	dd	dlargo	dd	dlargo	m	d	d	d	dlargo
<b>H-2'</b> δ(ppm)	7,52-7,54	7,51-7,55	7,51-7,57	7,50-7,55	7,53-7,60	7,50-7,58	7,34-7,46	7,06	7,44-7,52	7,49-7,55	7,02	7,03
<i>J</i> (Hz)								1,5			8,1	8,1
multiplicidade	m	m	m	m	m	m	m	d	m	m	d	d
<b>H-3'</b> δ(ppm)	7,52-7,54	7,51-7,55	7,51-7,57	7,50-7,55	7,53-7,60	7,50-7,58	7,34-7,46		7,44-7,52	7,49-7,55		
<i>J</i> (Hz)								-			-	-
multiplicidade	m	m	m	m	m	m	m		m	m		
<b>H-4'</b> δ(ppm)	7,47-7,50	7,51-7,55	7,47	7,50-7,55	7,53-7,60	7,46-7,49	7,34-7,46		7,44-7,52	7,49-7,55		
<i>J</i> (Hz)			7,5					-			-	-
multiplicidade	m	m	dt	m	m	m	m		m	m		
<b>H-5'</b> δ(ppm)	7,52-7,54	7,51-7,55	7,51-7,57	7,50-7,55	7,53-7,60	7,50-7,58	7,34-7,46	7,02	7,44-7,52	7,49-7,55	7,05	7,08
<i>J</i> (Hz)								8,2			1,8	1,8
multiplicidade	m	m	m	m	m	m	m	d	m	m	d	d
<b>H-6'</b> δ(ppm)	7,52-7,54	7,51-7,55	7,51-7,57	7,50-7,55	7,53-7,60	7,50-7,58	7,34-7,46	7,09	7,44-7,52	7,49-7,55	7,08	7,11
<i>J</i> (Hz)								1,5 e 8,2			1,8 e 8,1	1,8 e 8,1
multiplicidade	m	m	m	m	m	m	m	dd	m	m	dd	dd

††† Esta página foi deixada em branco

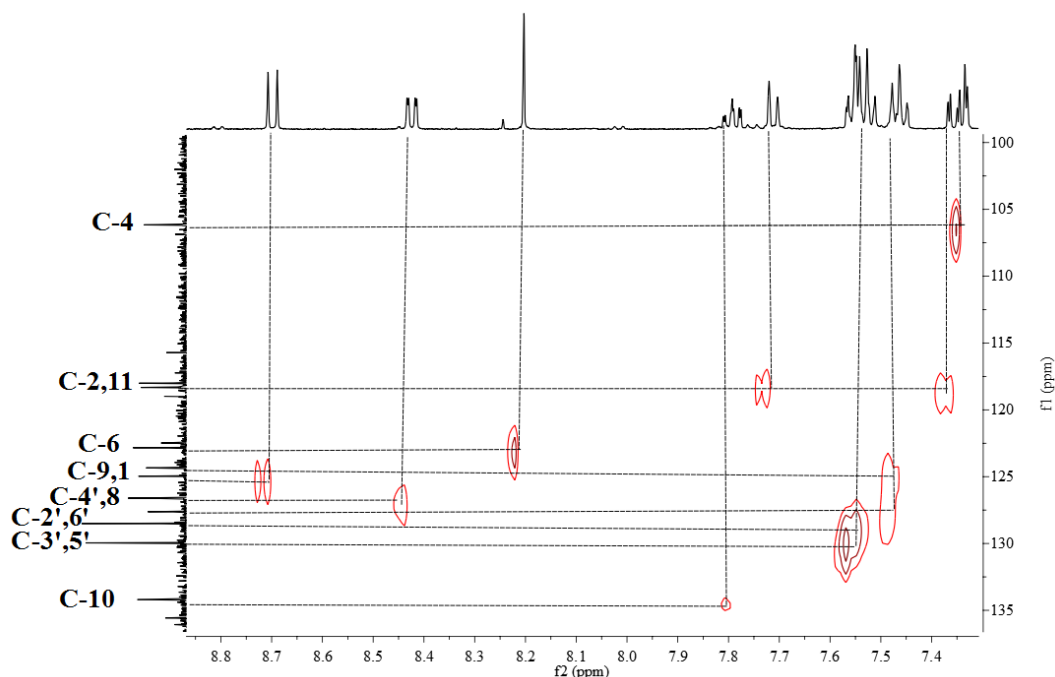
O espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  das 5-arilbenzo[*c*]xantonas **108** (exemplo apresentado na Figura 57) apresenta um sinal característico correspondente ao carbono carbonílico C-7 que aparece a  $\delta$  176,3-178,9 ppm (Tabela 23). A maioria dos outros sinais surgem na zona aromática e foram assinalados com base em espectros bidimensionais de HSQC e HMBC.

Relativamente aos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5-fenil-5,6-di-hidrobenzo[*c*]xantona **122** e 5-fenil-6-hidroxi-3-nitrobenzo[*c*]xantona **123** apresentam alguns sinais característicos. No caso do derivado **122** aparecem dois sinais na zona alifática correspondentes à ressonância dos carbonos C-6 e C-5 a  $\delta$  27,2 e 43,1 ppm, respetivamente. Enquanto, no espectro do composto **123** aparece o sinal correspondente ao carbono C-6 na zona mais desprotegida do espectro a  $\delta$  154,3 ppm.



**Figura 57.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de 5-fenil-3-metoxibenzo[*c*]xantona **108c**

Recorrendo aos espectros bidimensionais de HSQC (Figura 58), foram identificados para o composto **108c** os sinais dos carbonos diretamente ligados aos prótons C-3, C-11, C-2, C-6, C-9, C-1, C-8, C-2',6', C-3',5' e C-10 a  $\delta$  160,8; 118,3; 118,0; 122,8; 124,3; 125,0; 126,6; 128,5; 129,9 e 134,2 ppm, respetivamente.



**Figura 58.** Correlações observadas no espectro de HSQC da 5-fenil-3-metoxibenzo[*c*]xantona **108c**

O assinalamento dos carbonos não protonados das 5-arilbenzo[*c*]xantonas **108** foi possível recorrendo a espectros de HMBC. No exemplo apresentado na Figura 59 podem observar-se as conectividades dos prótons com os carbonos não protonados. A maiores valores de ressonância surgem os sinais correspondentes aos carbonos C-3, C-7, C-11a e C-12a a  $\delta$  160,8; 176,8; 155,8 e 153,4 ppm, respetivamente (Tabela 23).

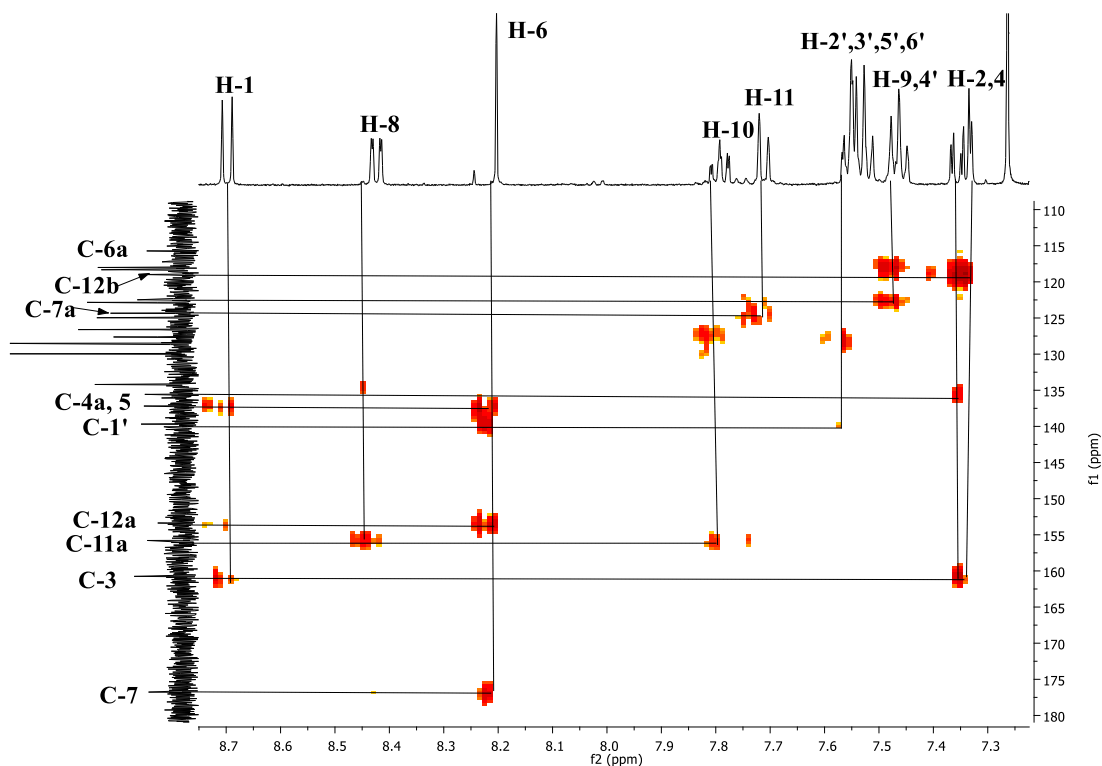
As correlações observadas permitem estabelecer conectividades entre os prótons:

- H-6 com os carbonos C-7 e C-12a ;
- H-1 e H-4 com o carbono C-3;
- H-8 com o carbono C-11a.

A valores de frequência intermediários aparecem os sinais correspondentes a ressonância dos carbonos C-1', C-4a, C-5 a  $\delta$  139,7; 137,2 e 135,6 ppm, respetivamente.

A valores de frequência mais baixos aparecem os sinais correspondentes a ressonância dos carbonos C-6a, C-7a e C-12b a  $\delta$  115,7; 122,5 e 119,0 ppm, respetivamente (Figura 59).

Está análise detalhada do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  permitiu identificar os sinais correspondentes ao composto **108c**, no entanto o mesmo tipo de análise foi feito para todos os outros derivados de benzo[*c*]xantonas **108**.



**Figura 59.** Correlações observadas no espectro de HMBC da 5-fenil-3-metoxibenzo[c]xantona **108c**

**Tabela 23.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 5-arilbenzo[c]xantonas **108**

	<b>108a</b>	<b>108b</b>	<b>108c</b>	<b>108d</b>	<b>108e</b>	<b>108f</b>	<b>108g</b>	<b>108h</b>	<b>108i</b>	<b>108j</b>	<b>108k</b>	<b>108l</b>
<b>C-1</b>	123,1	122,9	125,0	124,8	120,2	105,9	120,1	123,1	122,7	101,6	122,5	102,0
<b>C-2</b>	126,6	127,5	118,0	127,7	125,1	149,8	114,0	126,8	126,53	149,7	126,6	149,8
<b>C-3</b>	129,6	139,6	160,8	136,2	148,0	151,9	155,1	129,5	129,0	150,7	129,0	152,0
<b>C-4</b>	126,7	125,8	106,2	125,7	122,9	102,0	144,6	126,7	126,5	105,8	126,5	106,0
<b>C-4a</b>	133,7	135,3	137,2	136,0	138,0	131,4	130,4	136,3	134,6	135,0	134,8	131,7
<b>C-5</b>	134,4	140,0	135,6	135,8	137,9	134,1	130,8	135,3	139,7	130,8	132,4	132,5
<b>C-6</b>	121,9	122,0	122,8	123,3	122,4	120,7	124,8	121,7	122,2	121,0	122,4	120,5
<b>C-6a</b>	117,1	116,5	115,7	117,2	119,4	116,4	117,9	117,0	118,2	118,8	118,3	116,4
<b>C-7</b>	177,2	176,8	176,8	176,6	176,4	176,9	178,9	176,9	175,3	174,5	175,5	177,0
<b>C-7a</b>	122,5	122,5	122,5	122,7	127,5	126,5	122,6	122,5	107,9	107,8	108,0	119,2
<b>C-8</b>	126,8	126,5	126,6	126,6	126,8	126,7	126,6	126,6	164,6	164,5	164,6	126,7
<b>C-9</b>	124,5	124,3	124,3	124,6	124,3	124,2	124,4	124,4	95,6	95,5	95,6	135,1
<b>C-10</b>	132,1	134,2	134,2	134,6	135,1	135,3	134,2	134,4	161,9	161,9	161,9	124,3
<b>C-11</b>	118,1	118,0	118,3	118,1	118,2	118,0	118,0	118,1	92,9	92,9	93,0	118,0
<b>C-11a</b>	168,4	155,7	155,8	155,7	155,8	155,8	156,7	155,8	159,5	159,4	159,5	155,8
<b>C-12a</b>	155,8	153,2	153,5	152,8	152,1	139,9	141,4	152,9	151,3	151,5	151,3	152,1
<b>C-12b</b>	124,4	122,4	119,0	122,4	125,13	119,2	120,2	122,4	123,9	126,8	124,0	122,4
<b>C-1'</b>	136,6	136,0	139,7	138,7	134,4		130,9	132,0	136,2	140,1	136,1	134,2
<b>C-2'</b>	128,4	128,4	128,5	128,6	128,9	128,5	126,9	113,3	128,4	128,5	116,5	113,1
<b>C-3'</b>	130,1	130,1	129,9	130,0	130,0	129,9	129,2	148,6	130,2	130,0	148,6	148,6
<b>C-4'</b>	127,6	128,8	127,6	127,9	128,5	127,6	126,3	148,8	127,5	129,4	148,8	148,9
<b>C-5'</b>	130,1	130,1	129,9	130,0	130,0	129,9	129,2	111,0	130,2	130,0	111,0	111,2
<b>C-6'</b>	136,6	128,4	128,5	128,6	128,9	128,5	126,9	122,4	128,4	128,5	122,7	122,3





# Capítulo 5.A

## **Conclusões e considerações finais**



## Conclusões e considerações finais

Com este trabalho conseguiram-se obter 3-bromoflavonas **101**, 3-metilflavonas **24** e 2-aril-4-cloro-2*H*-cromenos-3-carbaldeídos **105** usados como reagentes de partida nas reações de transformação em derivados de (*E*)-3-(2-arilvinil)flavonas **58** e (*E*)/(*Z*)-2-aril-3-(2-arilvinil)-4-cloro-2*H*-cromenos **106/107** (Esquema 65).

As 3-bromoflavonas **101** foram obtidas em rendimentos baixos ou moderados, obtendo-se a flavona correspondente como produto secundário da reação. A presença de grupos metoxilo no anel A não facilita a 3-bromação.

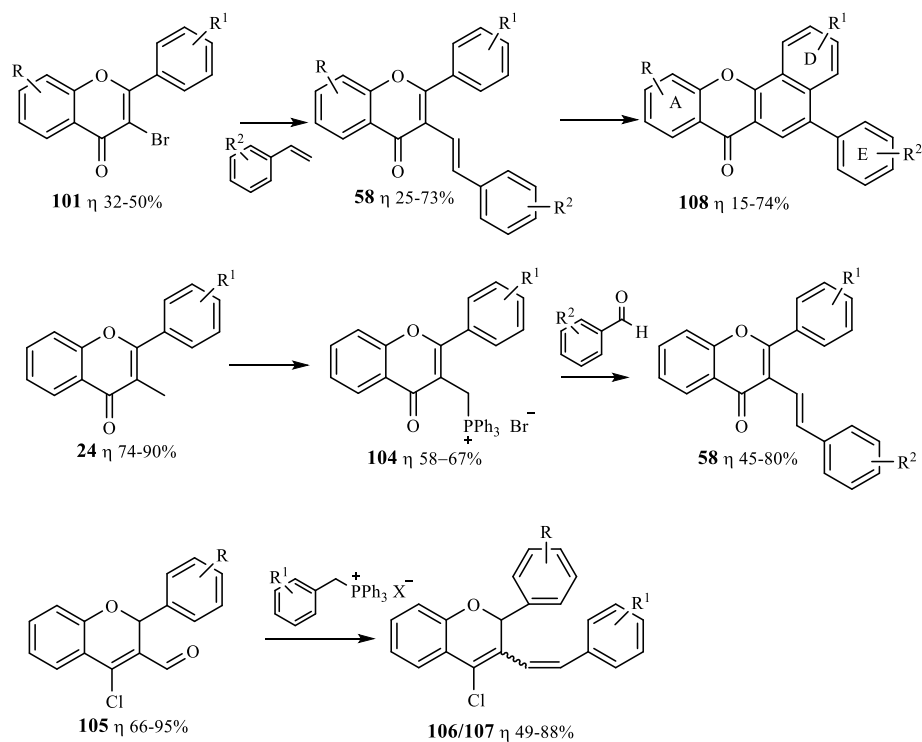
As 3-metilflavonas **24**, os respetivos brometos de (flavon-3-ilmetil)trifenilfosfónio **104** e os 2-aril-4-cloro-2*H*-cromenos-3-carbaldeídos **105** foram obtidos em muito bons rendimentos. No caso das 3-metilflavonas foi desenvolvido um novo método de síntese, altamente eficiente e que ocorre num só passo.

As (*E*)-3-estirilflavonas **58** foram obtidas por reação de Wittig entre os brometos de (flavon-3-ilmetil)trifenilfosfónio **104** e benzaldeídos e/ou por reação de Heck entre 3-bromoflavona **101** e estirenos. Os rendimentos obtidos dependem muito dos substituintes presentes nos reagentes de partida, contudo para as (*E*)-3-estirilflavonas **58** não substituídas e monosubstituídas no anel B foram muito bons.

O melhor método de síntese da (*E*)-3-(fenilvinil)flavona **58a** (70%) e da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-4'-nitroflavona **58e** (67%) é via reação de Wittig, enquanto que para a preparação da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-4'-metoxiflavona **58c** (69%) é via reação de Heck. A escolha do melhor método para os restantes derivados não é simples, pois depende de muitos fatores entre os quais os reagentes disponíveis. É preciso ressaltar que com a reação de Heck, realizada sob irradiação com micro-ondas o tempo de reação é consideravelmente inferior.

A mistura diastereomérica de (*E*)/(*Z*)-2-aril-4-cloro-3-estiril-2*H*-cromenos **106/107** foi obtida com um rendimento global muito bom, sendo como previsto pela reação de Wittig, o isómero *Z* o maioritário.

Foram obtidas algumas 5-arilbenzo[*c*]xantonas monosubstituídas **108** ( $R^1 = H, OCH_3, Cl$ ) e metoxiladas em 2 posições dos anéis A, D e E com muito bons rendimentos, contudo a reação já não funcionou tão bem quando existe um maior número de grupos metoxilo.



**Esquema 65**

Apesar dos resultados positivos até aqui descritos e que deram origem a três publicações em revistas internacionais, alguns dos objetivos do trabalho não foram conseguidos, como sejam a:

- transformação dos (*E*)/(*Z*)-2-aryl-4-cloro-3-estiril-2*H*-cromenos em 3-estirilflavonas;
- desproteção das 3-estirilflavonas e das 5-arylbenzo[*c*]xantonas metoxiladas.

Consequentemente os estudos de atividade biológica projetados não foram realizados.

# Capítulo 6.A

## **Procedimento experimental**



## 1. Procedimento experimental

Reagentes, solventes, sílicas e equipamento utilizados.

Os reagentes utilizados nas transformações estudadas e nas purificações efetuadas eram analiticamente puros ou foram, sempre que necessário, destilados.

O THF foi seco a refluxo, sobre sódio metálico na presença de benzofenona, até adquirir coloração azul e destilado em seguida.

A piridina foi seca por aquecimento a refluxo em hidróxido de sódio e destilado em seguida

O tolueno foi seco a refluxo, sobre sódio metálico e destilado em seguida.

A evolução das reações foi seguida por cromatografia de camada fina (tlc), utilizando folhas plastificadas (20 x 20 cm), revestidas de sílica gel 60 F<sub>254</sub> da Merck.

As purificações em cromatografia de camada fina preparativa foram efetuadas em placas de vidro (20 x 20 cm), previamente revestidas com uma camada de sílica gel 60 GF<sub>254</sub> da Merck, com uma espessura de 0,5 mm. As placas foram observadas à luz ultravioleta, a  $\lambda$  254 e/ou 366 nm.

As purificações por cromatografia de coluna foram efetuadas em colunas de sílica gel 60 da Merck, de granulometria 0,032-0,063 mm (sílica flash) e 0,063-0,200 mm (sílica normal) mesh.

Os eluentes usados nas purificações por cromatografia são referida em cada caso, mencionando-se também a proporção volumétrica dos vários componentes no caso de mistura de eluentes.

Os valores dos pontos de fusão foram determinados num aparelho de pontos de fusão, modelo Büchi Metting Point B - 540 e não foram corrigidos.

As reações sob irradiação com micro-ondas foram efetuadas num aparelho de micro-ondas Ethos MicroSYNTH Labstation (Milestone Inc.) usando um sensor de fibra ótica para controlo de temperatura.

Os espectros de massa de alta resolução por impacto eletrónico (MS-EI<sup>+</sup>) foram obtidos num espectrómetro VG Autospec M operando a 70 eV. Estes espectros foram efetuados pelo CACTI, na Universidade de Vigo.

Os espectros de massa por ionização de electrospray (MS-ESI<sup>+</sup>) foram adquiridos num espectrómetro de massa Q-TOF. Os dados obtidos a partir dos espectros de massa são

representados em termos de razão massa/ carga dos iões correspondentes e entre parêntesis a intensidade relativa. Estes espectros foram efetuados pelo grupo de espectrometria de massa do Departamento de Química da Universidade de Aveiro.

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  e os estudos bidimensionais de correlação espectroscópica heteronuclear (HMBC e HSQC) foram obtidos num espectrómetro Avance 300, operando a uma frequência de 300,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 75,47 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Alguns espectros foram obtidos num aparelho Avance 500 operando a 500,13 MHz para  $^1\text{H}$  e 125,76 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Foi usado o tetrametilsilano como padrão interno. Os desvios químicos ( $\delta$ , ppm) indicados para cada composto foram obtidos, à temperatura ambiente e em solução de clorofórmio deuterado. Em caso contrário, o tipo de solvente e/ ou temperatura estarão devidamente identificados. Nas caracterizações efectuadas por RMN de protão indica-se, além do desvio químico ( $\delta$ , ppm), a multiplicidade dos sinais e as correspondentes constantes de acoplamento ( $J$ , Hz).

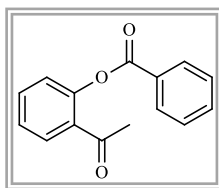
O assinalamento inequívoco das ressonâncias de protões e carbonos foram realizados com recurso as técnicas bidimensionais de HSQC, HMBC e NOESY.

As reações de eletrociclicização foram efetuadas numa lâmpada de UV de mercúrio de alta pressão.

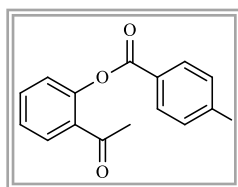
### 1.1. *Síntese de benzoatos de 2-acetilfenilo*

Método A: A uma mistura de 2'-hidroxiacetofenona adequada (**19**) (37 mmol), 4-ppy (800 mg; 5,6 mmol) e DCC (11600 mg; 56 mmol) em diclorometano (70 mL), foi adicionado o ácido benzóico correspondente (**18**) (44 mmol). A mistura esteve sob agitação à temperatura ambiente durante cinco dias a uma semana dependendo do derivado do ácido benzóico utilizado. Ao fim deste período a solução foi filtrada sendo concentrado a solução com auxílio do evaporador rotativo. A purificação foi realizada por cromatografia de coluna utilizando como eluente diclorometano/éter de petróleo. O sólido obtido foi recristalizado em etanol produzindo os benzoatos pretendidos **22a** (7,1 g, 80%), **22b** (8,5 g; 90%), **22c** (9,3 g; 92%), **22d** (9,4 g; 93%), **22e** (7,4 g; 70%), **22f** (10,0 g, 90%) e **22i** (12 g; 90%).

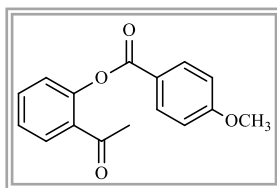


**Benzoato de 2-acetilfenilo (22a)**, sólido branco, p.f. 86-87 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,55 (s, 3H, H-2); 7,24 (dd, 1H, H-3',  $J$  1,3 e 7,7 Hz); 7,38 (dd, 1H, H-5',  $J$  1,3; 7,7 e 8,9 Hz); 7,53 (dlargo, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,5 Hz); 7,66 (ddlargo, 1H, H-4'',  $J$  7,2 e 8,5 Hz); 7,60 (ddlargo, 1H, H-4',  $J$  7,7 e 8,9 Hz); 7,87 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,3; 8,9 Hz); 8,22 (dlargo, 2H, H-2'', 6'',  $J$  8,5 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  30,9 (C-2); 123,9 (C-3'); 126,2 (C-5'); 128,7 (C-3'',5''); 129,2 (C-1''); 130,2 (C-6'); 130,3 (C-2'',6''); 131,2 (C-1'); 133,4 (C-4'); 133,8 (C-4''); 149,3 (C-2'); 165,1 (C=O); 197,6 (C-1) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%):** 263,0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100).

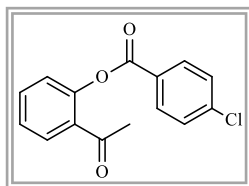
**4-Metilbenzoato de 2-acetilfenilo (22b)**, sólido branco, p.f. 103-104 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,46 (s, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>); 2,54 (s, 3H, H-2); 7,23 (dd, 1H, H-3',  $J$  1,3 e 7,8 Hz); 7,33 (dlargo, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,0); 7,37 (ddd, 1H, H-5',  $J$  1,3; 7,8 e 9,0 Hz); 7,58 (ddd, 1H, H-4',  $J$  1,3; 7,8 e 9,0 Hz); 7,86 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,3 e 7,8 Hz); 8,11 (dlargo, 2H, H-2'',6'',  $J$  8,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  29,9 (C-2); 30,9 (4''-CH<sub>3</sub>); 123,9 (C-3'); 126,1 (C-5'); 126,4 (C-1''); 129,4 (C-3'',5''); 130,2 (C-6'); 130,3 (C-2'',6''); 131,4 (C-1'); 133,3 (C-4'); 144,8 (C-4''); 149,4 (C-2'); 165,1 (C=O); 197,6 (C-1) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%):** 277,0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100). **Anal. Calculada** para C<sub>16</sub>H<sub>14</sub>O<sub>3</sub>: C, 75,58%; H, 5,55%. Encontrada: C, 75,19%; H, 5,55 %.

**4-Metoxibenzoato de 2-acetilfenilo (22c)**, sólido branco, p.f. 114-115 °C

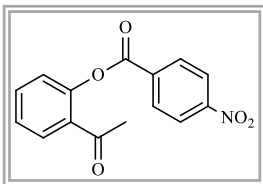
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,54 (s, 3H, H-2); 3,91 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 7,01 (dd, 2H, H-3'',5'',  $J$  2,0 e 9,0 Hz); 7,23 (dd, 1H, H-3',  $J$  1,4 e 7,6 Hz); 7,36 (ddd, 1H, H-5',  $J$  1,4; 7,6 e 8,9 Hz); 7,58 (ddd, 1H, H-4',  $J$  1,4; 7,6 e 8,9 Hz); 7,86 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,4 e 7,6 Hz); 8,17 (dd, 2H, H-2'',6'',  $J$  2,0 e 9,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  29,9 (C-2); 55,5 (4''-OCH<sub>3</sub>); 113,9 (C-3'',5''); 121,4 (C-1''); 123,9 (C-3'); 126,0 (C-5'); 130,1 (C-6'); 131,5 (C-1'); 132,5 (C-2'',6''); 133,3 (C-4'); 149,5 (C-2'); 164,1 (C-4''); 164,8 (C=O); 197,7 (C-1) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%):** 293,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100).

**4-Clorobenzoato de 2-acetilfenilo (22d)**, sólido branco, **p.f.** 92-93 °C



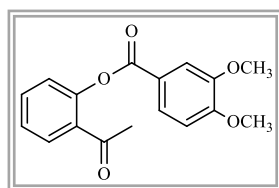
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,47 (s, 3H, H-2); 7,24 (dd, 1H, H-3',  $J$  1,3 e 8,3 Hz); 7,39 (ddd, 1H, H-5',  $J$  1,3; 7,6 e 8,3 Hz); 7,51 (dd, 1H, H-3'',5'',  $J$  2,0 e 8,6 Hz); 7,61 (ddd, 1H, H-4',  $J$  1,3; 7,6 e 8,3 Hz); 7,88 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,3 e 8,3 Hz); 8,15 (dd, 2H, H-2'',6'',  $J$  2,0 e 8,6 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  29,5 (C-2); 123,9 (C-3'); 126,3 (C-5'); 127,8 (C-1''); 129,1 (C-3'',5''); 130,4 (C-6'); 130,9 (C-1'); 131,7 (C-2'',6''); 133,5 (C-4'); 140,4 (C-2'); 149,1 (C-4''); 164,4 (C=O); 197,5 (C-1) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%):** 296,9  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100). **Anal. Calculada** para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClO}_3$ : C, 65,59%; H, 4,04%. Encontrada: C, 65,50%; H, 4,22 %.

**4-Nitrobenzoato de 2-acetilfenilo (22e)**, sólido branco, **p.f.** 94-95 °C (lit.<sup>133</sup> 93,3-94,9 °C)



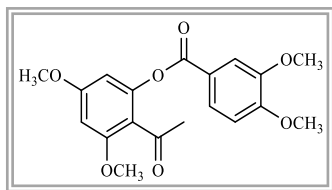
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,57 (s, 3H, H-2); 7,26 (dd, 1H, H-3',  $J$  1,3 e 7,8 Hz); 7,44 (ddd, 1H, H-5',  $J$  1,3; 7,6 e 8,9 Hz); 7,64 (ddd, 1H, H-4',  $J$  1,3; 7,6 e 8,9 Hz); 7,92 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,3 e 7,8 Hz); 8,38 (slargo, 4H, H-2'',3'',5'', 6'') ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  29,1 (C-2); 123,7 (C-3'',5''); 123,9 (C-3'); 126,7 (C-5'); 130,1 (C-1'); 130,7 (C-6'); 131,4 (C-2'',6''); 133,8 (C-4'); 134,9 (C-1''); 148,8 (C-2'); 150,8 (C-4''); 163,6 (C=O); 197,2 (C-1) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%):** 308,0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (32).

**3,4-Dimetoxibenzoato de 2-acetilfenilo (22f)**, sólido branco, **p.f.** 130-131 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,55 (s, 3H, H-2); 3,97 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,98 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 6,98 (d, 1H, H-5'',  $J$  8,5 Hz); 7,24 (dd, 1H, H-3',  $J$  1,3 e 7,6 Hz); 7,38 (ddd, 1H, H-5',  $J$  1,3; 7,6 e 8,9 Hz); 7,59 (ddd, 1H, H-4',  $J$  1,3; 7,6 e 8,9 Hz); 7,68 (d, 1H, H-2'',  $J$  2,0 Hz); 7,86 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,3 e 7,6 Hz); 7,89 (dd, 1H, H-6'',  $J$  2,0 e 8,5 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  29,9 (C-2); 56,06 (3''-OCH<sub>3</sub>); 56,1 (4''-OCH<sub>3</sub>); 110,4 (C-5''); 112,4 (C-2''); 121,5 (C-1''); 123,9 (C-3'); 124,6 (C-6'); 126,0 (C-5'); 130,2 (C-6''); 131,4 (C-1'); 133,4 (C-4'); 148,8 (C-2'); 149,5 (C-4''); 153,7 (C-3''); 164,8 (C=O); 197,7 (C-1) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%):** 323,0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100). **Anal. Calculada** para  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_5$ : C, 67,99%; H, 5,37%. Encontrada: C, 67,91%; H, 5,52 %.

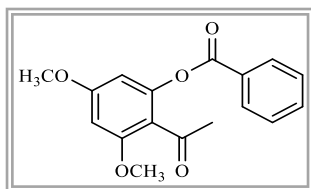
**3, 4- Dimetoxibenzoato de 2-acetil-4,6-dimetoxifenilo (22i)**, sólido branco, **p.f.** 125-127 °C<sup>26a</sup>



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 2,48 (s, 3H, H-2); 3,82 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,86 (s, 3H, 6'-OCH<sub>3</sub>); 3,95 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3,96 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 6,38 (d, 1H, H-5', *J* 2,3 Hz); 6,40 (d, 1H, H-3', *J* 2,3 Hz); 6,92 (d, 1H, H-5'', *J* 8,5 Hz); 7,62 (d, 1H, H-2'', *J* 2,0 Hz); 7,80 (dd; 1H, H-6'', *J* 2,0 e 8,5 Hz) ppm.

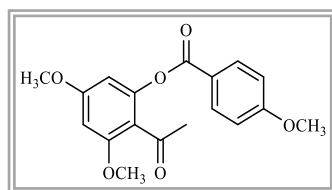
**Método B** - A uma solução de 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxiacetofenona (**19**) (669 mg; 3,4 mmol) em piridina seca (20 mL) foi adicionado o cloreto de benzoílo correspondente (**18a**) (5,8 mmol). A mistura permaneceu em agitação magnética à temperatura ambiente durante 24 horas. Após este período, foi despejada sobre água e gelo, acidificada a valores de pH 3, com uma solução de ácido clorídrico diluído, extraída com clorofórmio (3 x 50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, concentrada no evaporador rotativo e purificada por cromatografia de coluna utilizando uma mistura de diclorometano / éter de petróleo (3:1) como eluente. Desta purificação resultaram os benzoatos **22g** (9,8 g; 89%) e **22h** (9,7 g; 80%).

**Benzoato de 2-acetil-4,6-dimetoxifenilo (22g)**, sólido branco, **p.f.** 84-86 °C<sup>26a</sup>



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 2,48 (s, 3H, H-2); 3,83 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,86 (s, 3H, 6'-OCH<sub>3</sub>); 6,37 (s, 1H, H-5', *J* 2,3 Hz); 6,41 (d, 1H, H-3', *J* 2,3 Hz); 7,46-7,51 (m, 2H, H-3'',5''); 7,59-7,66 (m, 1H, H-4''); 8,14 (dd, 2H, H-2'',6'', *J* 2,4 e 8,1 Hz) ppm.

**4-Metoxibenzoato de 2-acetil-4,6-dimetoxifenilo (22h)**, sólido branco, **p.f.** 98-100 °C<sup>26a</sup>

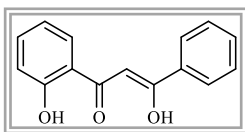


**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 2,47 (s, 3H, H-2); 3,82 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,85 (s, 3H, 6'-OCH<sub>3</sub>); 3,88 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 6,36 (d, 1H, H-5', *J* 2,3 Hz); 6,39 (d, 1H, H-3', *J* 2,3 Hz); 6,96 (dlargo, 2H, H-3'',5'', *J* 8,9 Hz); 8,09 (dlargo, 2H, H-2'',6'', *J* 8,9 Hz) ppm.

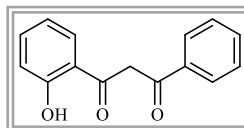
## 1.2. Síntese de 3-*aril*-1-(2-hidroxifenil)propano-1,3-dionas/ 3-*aril*-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona

Método A - A uma mistura de benzoato de 2-acetilarilo apropriado (**22a-g, i**) (8,2 mmol) em DMSO (15 mL) foi adicionado KOH (2,3 g; 41,1 mmol). A reação esteve sob agitação à temperatura ambiente durante 2 a 4 horas. Ao fim deste tempo a mistura foi despejada sobre gelo (20 g) e água (50 mL), acidificada com uma solução diluída de ácido clorídrico (20%) a valores de pH aproximadamente 3. O sólido formado foi recolhido por filtração e purificado por cromatografia de coluna utilizando a mistura diclorometano/éter de petróleo (7:3) como eluente. O sólido obtido foi recristalizado em etanol a quente obtendo o composto pretendido sob a forma de um sólido amarelo, **12/23a** (1,2 g, 60%), **12/23b** (1,8 g, 89%), **12/23c** (1,6 g, 75%), **12/23d** (1,2 g, 55%), **12/23e** (0,96 g, 40%), **12/23f** (1,7 g, 68%), **12/23g** (1,8 g, 75%), **12/23i** (2,2 g, 76%).

### 3-Fenil-1-(2-hidroxifenil)propano-1,3-diona/ 3-fenil-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (**12/23a**), p.f 121-122 °C

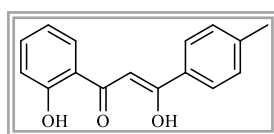


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,85 (s, 1H, H-2); 6,93 (dt, 1H, H-5',  $J$  1,3 e 7,6 Hz); 7,01 (ddd, 1H, H-3',  $J$  1,3; 7,6 e 8,1 Hz); 7,48 (ddd, 1H, H-4',  $J$  1,3 e 7,6 e 8,1 Hz); 7,50 (dlargo, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,0 Hz); 7,55 (ddlargo, 1H, H-4'',  $J$  7,0 e 8,0 Hz); 7,79 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,3 e 7,6 Hz); 7,94 (dlargo, 2H, H-2'',6'',  $J$  8,0 Hz); 12,11 (s, 1H, 2'-OH); 15,55 (s, 1H, 3-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  92,3 (C-2); 118,8 (C-3'); 119,1 (C-5'); 126,8 (C-2'',6''); 128,5 (C-6'); 128,8 (C-3'',5''); 128,9 (C-1'); 132,4 (C-4''); 133,6 (C-1''); 135,8 (C-4'); 162,5 (C-2'); 177,5 (C-3); 195,7 (C-1) ppm.



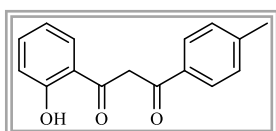
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4,65 (s, 2H, H-2); 11,90 (s, 1H, 2'-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  49,8 (C-2) ppm.

### 1-(2-Hidroxifenil)-3-(4-metilfenil)propano-1,3-diona/3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metilfenil)prop-2-en-1-ona (**12/23b**), p.f. 109-110 °C



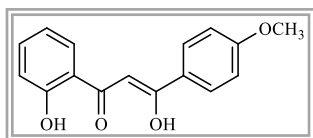
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,43 (s, 3H, 4''-CH<sub>3</sub>); 6,83 (s, 1H, H-2); 6,93 (dt, 1H, H-5',  $J$  1,4; 7,0 e 8,0 Hz); 7,00 (dlargo, 1H, H-3',  $J$  8,0 Hz); 7,30 (dlargo, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,3 Hz); 7,47

(ddd, 1H, H-4',  $J$  1,4; 7,0 e 8,0 Hz); 7,78 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,4 e 8,0 Hz); 7,85 (dlargo, 2H, H-2'', 6'',  $J$  8,3 Hz); 12,15 (s, 1H, 2'-OH); 15,63 (s, 1H, 3-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  30,9 (4''-CH<sub>3</sub>); 91,7 (C-2); 118,8 (C-3'); 119,0 (C-5'); 126,8 (C-2'', 6''); 128,4 (C-6'); 128,9 (C-1'); 129,5 (C-3'', 5''); 130,7 (C-1''); 135,7 (C-4'); 143,3 (C-4''); 162,4 (C-2'); 177,8 (C-3); 195,4 (C-1) ppm.

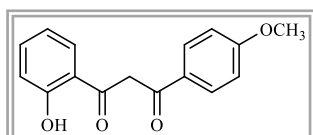


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4,62 (s, 2H, H-2); 11,90 (s, 1H, 2'-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  50,1 (C-2) ppm.

**1-(2-Hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)propano-1,3-diona/3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (12/23c), p.f. 99-100 °C**

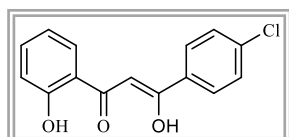


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,90 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 6,78 (s, 1H, H-2); 6,92 (ddd, 1H, H-5',  $J$  1,5; 7,0 e 8,1 Hz); 6,99 (dlargo, 1H, H-3',  $J$  8,1 Hz); 7,00 (dlargo, 2H, H-3'', 5'',  $J$  9,0 Hz); 7,46 (ddd, 1H, H-4',  $J$  1,5; 7,0 e 8,1 Hz); 7,77 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,5 e 8,1 Hz); 7,93 (dlargo, 2H, H-2'', 6'',  $J$  9,0 Hz); 12,15 (s, 1H, 2'-OH); 15,78 (s, 1H, 3-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,5 (4'-OCH<sub>3</sub>); 91,0 (C-2); 114,1 (C-3'', 5''); 118,7 (C-3'); 119,0 (C-5'); 125,8 (C-1''); 128,3 (C-6'); 128,8 (C-2'', 6''); 135,5 (C-4'); 162,3 (C-2''); 163,2 (C-4''); 177,7 (C-3) ppm; 194,8 (C-1) ppm.



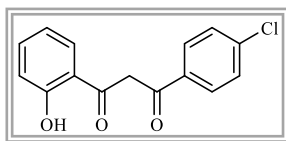
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4,63 (s, 2H, H-2); 11,89 (s, 1H, 2'-OH) ppm.

**3-(4-Clorofenil)-1-(2-hidroxifenil)propano-1,3-diona/3-(4-clorofenil)-3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)prop-2-en-1-ona (12/23d), p.f. 125-126 °C**



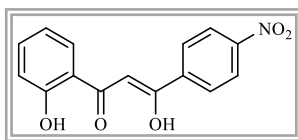
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,82 (s, 1H, H-2); 6,93 (ddd, 1H, H-5',  $J$  1,4; 7,0 e 8,3 Hz); 7,01 (dd, 1H, H-3',  $J$  1,4 e 8,3 Hz); 7,47 (dlargo, 2H, H-3'', 5'',  $J$  8,7 Hz); 7,49 (ddlargo, 1H, H-4',  $J$  7,0 e 8,3 Hz); 7,78 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,4 e 8,3 Hz); 7,89 (dlargo, 2H, H-2'', 6'',  $J$  8,7 Hz); 12,03 (s, 1H, 2'-OH); 15,52 (s, 1H, 3-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  92,3 (C-2); 118,9 (C-3'); 119,1 (C-5'); 128,1 (C-2'', 6''); 128,5 (C-6'); 129,1 (C-3'', 5'');

129,2 (C-1'); 132,0 (C-1''); 136,0 (C-4'); 138,6 (C-4''); 162,5 (C-2'); 176,0 (C-3); 195,8 (C-1) ppm.



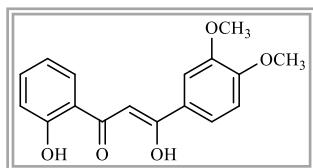
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4,61 (s, 2H, H-2); 11,83 (s, 1H, 2'-OH); ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  49,9 (C-2) ppm.

**1-(2-Hidroxifenil)-3-(4-nitrofenil)propano-1,3-diona/ 3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-en-1-ona (23e), p.f. 178-180 °C**

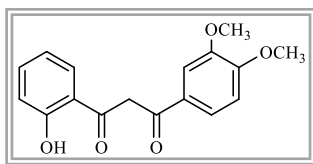


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,92 (s, 1H, H-2); 6,96 (ddd, 1H, H-5',  $J$  1,3; 7,0 e 8,3 Hz); 7,04 (dd, 1H, H-3',  $J$  1,3 e 8,3 Hz); 7,52 (ddd, 1H, H-4',  $J$  1,3; 7,0 e 8,3 Hz); 7,80 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,3 e 8,3 Hz); 8,11 (dd, 2H, H-2'', 6'',  $J$  2,0 e 9,0 Hz); 8,35 (dd, 2H, H-3'', 5'',  $J$  2,0 e 9,0 Hz); 11,95 (s, 1H, 2'-OH); 15,32 (s, 1H, 3-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  94,1 (C-2); 118,7 (C-1'); 119,0 (C-5'); 119,3 (C-3'); 123,9 (C-3'', 5''); 127,7 (C-2'', 6''); 128,6 (C-6'); 136,6 (C-4'); 139,4 (C-1''); 149,6 (C-4''); 162,8 (C-2'); 173,6 (C-3); 196,4 (C-1) ppm.

**1-(2-Hidroxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)propano-1,3-diona/3-hidroxi-1-(2-hidroxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (12/23f), p.f. 134-136 °C**

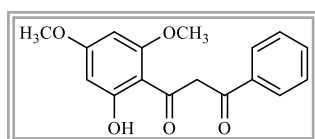


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,97 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 6,78 (s, 1H, H-2); 6,93 (ddd, 1H, H-5',  $J$  1,2; 7,0 e 8,4 Hz); 6,95 (d, 1H, H-5'',  $J$  8,5 Hz); 7,00 (dd, 1H, H-3',  $J$  1,2 e 8,4 Hz); 7,46 (ddd, 1H, H-4',  $J$  1,2; 7,0 e 8,4 Hz); 7,48 (d, 1H, H-2'',  $J$  2,3 Hz); 7,59 (dd, 1H, H-6'',  $J$  2,3 e 8,5 Hz); 7,78 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,2 e 8,4 Hz); 12,11 (s, 1H, 2'-OH); 15,87 (s, 1H, 3-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  56,06 (3''-OCH<sub>3</sub>); 56,09 (4''-OCH<sub>3</sub>); 91,2 (C-2); 109,3 (C-2''); 110,7 (C-5''); 118,6 (C-3'); 118,7 (C-5'); 119,3 (C-1'); 120,8 (C-6''); 126,1 (C-1''); 128,3 (C-6'); 135,5 (C-4'); 149,1 (C-3''); 152,8 (C-4''); 162,2 (C-2'); 177,8 (C-3); 194,7 (C-1) ppm.

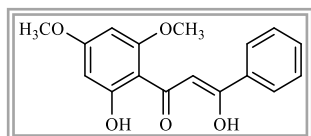


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4,61 (s, 2H, H-2); 11,97 (s, 1H, 2'-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  50,0 (C-2) ppm.

**3-Fenil-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)propano-1,3-diona/3-fenil-3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (12/23g), p.f. 119-121  $^{\circ}\text{C}^{26a}$**

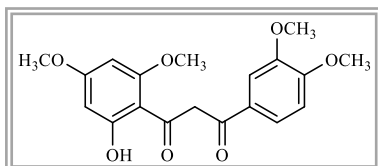


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,45 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 3,82 (s, 3H, 6'- $\text{OCH}_3$ ); 4,56 (s, 2H, H-2); 5,84 (d, 1H, H-3',  $J$  2,3 Hz); 6,09 (d, 1H, H-5',  $J$  2,3 Hz); 6,95-6,99 (m, 3H, H-4'', 3'', 5''); 7,93-7,97 (m, 2H, H-2'', 6'') 13,74 (s, 1H, 2'-OH) ppm.

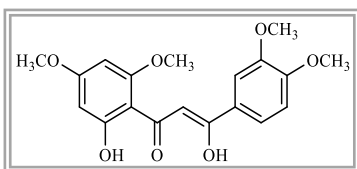


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,34 (s, 1H, H-2); 13,46 (s, 1H, 2'-OH); 15,53 (s, 1H, 3-OH) ppm.

**1-(2-Hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)propano-1,3-diona/3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-en-1-ona (12/23i), p.f. 163-165  $^{\circ}\text{C}^{26a}$**



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,45 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 3,82 (s, 3H, 6'- $\text{OCH}_3$ ); 3,94 (s, 3H, 3''- $\text{OCH}_3$ ); 3,97 (s, 3H, 4''- $\text{OCH}_3$ ); 4,53 (s, 2H, H-2); 5,85 (d, 1H, H-3',  $J$  2,4 Hz); 6,09 (d, 1H, H-5',  $J$  2,4 Hz); 6,92 (d, 1H, H-5'',  $J$  8,2 Hz); 7,58 (d, 1H, H-2'',  $J$  2,1 Hz); 7,59 (dd, 1H, H-6'',  $J$  2,1 e 8,2 Hz); 13,74 (s, 1H, 2'-OH) ppm.

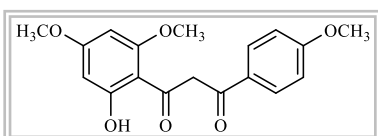


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,02 (s, 1H, H-2); 13,45 (s, 1H, 2'-OH); 15,79 (s, 1H, 3-OH) ppm.

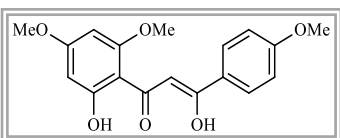
**Método B** - A uma solução de 4-metoxibenzoato de 2-acetil-4,6-dimetoxifenilo (**22h**) (794 mg, 2,4 mmol) em THF seco (70 mL) foi adicionado NaH (3,6 mmol, 86 mg). A mistura reacional esteve sob refluxo em atmosfera de azoto, durante 4 horas. Findo este tempo a solução foi despejado sobre gelo (30 g) e água (50 mL). O pH foi acertado para

valores inferiores a 3 com uma solução diluída de ácido clorídrico, sendo a fase orgânica extraída com clorofórmio (3 x 20 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado no evaporador rotativo obtendo um sólido que foi purificado por coluna de cromatografia utilizando como eluente diclorometano/éter de petróleo (4:1) e depois só diclorometano. O composto obtido foi cristalizado em etanol a quente originando composto pretendido sob a forma de um sólido amarelo com um rendimento de 68% (0,53 g).

**1-(2-Hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(4-metoxifenil)propano-1,3-diona/3-hidroxi-1-(2-hidroxi-4,6-dimetoxifenil)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (12/23h), p.f. 135-137 °C<sup>26a</sup>**



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 3,48 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,83 (s, 3H, 6'-OCH<sub>3</sub>); 3,93 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 4,53 (s, 2H, H-2); 5,84 (d, 1H, H-3', *J* 2,3 Hz); 6,09 (d, 1H, H-5', *J* 2,3 Hz); 6,97 (dd, 2H, H-3'',5'', *J* 1,8 e 8,7 Hz); 7,95 (dlargo, 2H, H-2'',6'', *J* 8,7 Hz); 13,76 (s, 1H, 2'-OH) ppm.



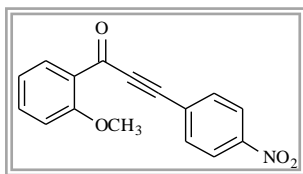
**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 7,28 (s, 1H, H-2); 13,47 (s, 1H, 2'-OH); 15,75 (s, 1H, 3-OH) ppm.

### 1.3. Síntese de inonas

A uma solução de alcino (**110a-b**) (0,72 mmol) em trietilamina (10 mL) foi adicionado o Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(II) (10 mg), iodeto de cobre (1,4 mg) e o cloreto de benzoílo correspondente (**111**) (0,72 mmol). A mistura reacional esteve sob agitação à temperatura ambiente sob atmosfera de azoto durante 15 horas. Findo este tempo a mistura reacional foi filtrada para remover o excesso de paládio e cobre. A solução foi vertida sobre gelo (20 g) e água (30 mL), o pH foi acertado para 3 e a solução foi extraída com acetato de etilo (3x 20 mL). Por cromatografia de coluna utilizando uma mistura de solvente 9:1 (éter de petróleo: diclorometano) conseguiu-se isolar os compostos pretendidos.

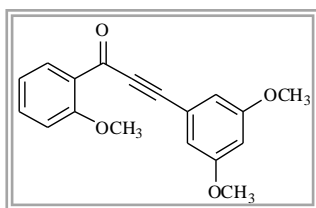


**1-(2-Metoxifenil)-3-(4-nitrofenil)prop-2-in-1-ona (112a)**, sólido castanho,  $\eta$  45% (0,91 g), **p.f.** 130-132 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,98 (s, 3H, 2'- $\text{OCH}_3$ ); 7,07 (ddd, 2H, H-3',5',  $J$  1,8; 7,4 e 8,4 Hz); 7,59 (ddd, 1H, H-4',  $J$  1,8; 7,4 e 8,4 Hz); 7,78 (dd, 2H, H-2'',6'',  $J$  2,1 e 9,0 Hz); 8,06 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,8 e 8,4 Hz); 8,27 (dd, 2H, H-3'',5'',  $J$  2,1 e 9,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,9 (2'- $\text{OCH}_3$ ); 87,8 (C-2); 92,2 (C-3); 112,2 (C-3'); 120,4 (C-5'); 123,7 (C-2'',6''); 126,0 (C-1'); 127,5 (C-1''); 132,6 (C-6'); 133,4 (C-3'',5''); 135,6 (C-4'); 148,2 (C-4''); 160,0 (C-2''); 175,6 (C-1) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (%): 282,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (75).

**1-(2-Metoxifenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-2-in-1-ona (112b)**; sólido castanho,  $\eta$  63% (1,1 g), **p.f.** 103-104 °C



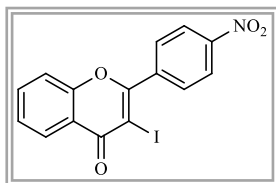
**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,81 (s, 3H, 3''- $\text{OCH}_3$ ); 3,81 (s, 3H, 5''- $\text{OCH}_3$ ); 3,97 (s, 3H, 2'- $\text{OCH}_3$ ); 6,56 (t, 1H, H-4'',  $J$  2,3 Hz); 6,78 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  2,3 Hz); 7,03 (dlargo, 1H, H-3',  $J$  8,1 Hz); 7,06 (ddd, 1H, H-5',  $J$  2,0; 7,3 e 8,1 Hz); 7,55 (ddd, 1H, H-4',  $J$  2,0; 7,3 e 8,1 Hz); 8,09 (dd, 1H, H-6',  $J$  2,0 e 8,1 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,2 (3''- $\text{OCH}_3$ ); 55,5 (5''- $\text{OCH}_3$ ); 55,9 (2'- $\text{OCH}_3$ ); 88,5 (C-3); 91,4 (C-2); 103,8 (C-4''); 110,6 (C-2'',6''); 112,2 (C-3'); 120,3 (C-5'); 121,9 (C-1''); 126,7 (C-1'); 132,7 (C-6'); 135,0 (C-4'); 159,8 (C-2''); 160,6 (C-3'',5''); 176,7 (C-1) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (%): 297,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (23); 319,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100).

#### 1.4. Síntese de 3-iodoflavona e derivado

A uma mistura de 3-(2-metoxifenil)-1-(4-nitrofenil)prop-2-in-1-ona (**112a**) (75 mg, 0,27 mmol), iodo (81 mg, 0,32 mmol), CAN (161 mg, 0,30 mmol) em acetonitrilo (5 mL) esteve sob agitação a 80 °C durante 24 horas. Findo este tempo a mistura reacional foi adicionada uma solução saturada de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  (4 mL) e uma solução saturada de NaCl (50 mL). A mistura foi extraída com acetato de etilo ( $3 \times 20$  mL), a fase orgânica foi seca utilizando sulfato de sódio anidro e evaporada à securo no evaporador rotativo. A purificação por cromatografia de coluna utilizando uma mistura de solventes hexano: acetato de etilo (9:1) permitiu isolar a 3-iodoflavona pretendida **102a**. Quando se utilizou o

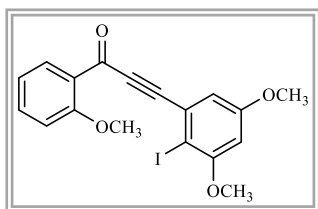
mesmo procedimento experimental mas neste caso usando como reagente de partida o composto **112b** foi obtido a 6-iodo-1-(2-metoxifenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-2-in-1-ona **113** como produto da reação.

**3-Iodoflavona (102a)**, sólido amarelado,  $\eta$  90% (0,95 g), **p.f.** 237-238 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,51(ddd, 1H, H-6,  $J$  7,1 e 8,1Hz); 7,52 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,1Hz); 7,77 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,7; 7,1 e 8,1 Hz); 7,99 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  2,0 e 9,0 Hz); 8,30 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,7 e 8,1 Hz); 8,40 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  2,0 e 9,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  89,5 (C-3); 117,6 (C-8); 119,9 (C-4a); 123,6 (C-3',5'); 126,3 (C-6); 126,8 (C-5); 130,8 (C-2',6'); 134,6 (C-7); 140,7 (C-1'); 148,9 (C-4'); 155,8 (C-8a); 161,9 (C-2); 174,0 (C-4) ppm.

**6-iodo-1-(2-metoxifenil)-3-(3,5-dimetoxifenil)prop-2-in-1-ona (113)**, sólido castanho,  $\eta$  88%, (1,0 g) **p.f.** 141-143 °C



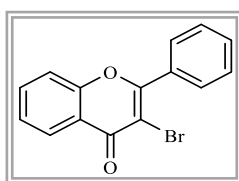
**RMN  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,82 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3,88 (s, 3H, 5''-OCH<sub>3</sub>); 3,96 (s, 3H, 2'-OCH<sub>3</sub>); 6,49 (d, 1H, H-4'',  $J$  2,7 Hz); 6,86 (d, 1H, H-2'',  $J$  2,7 Hz); 7,02 (dlargo, 1H, H-3',  $J$  8,2 Hz); 7,08 (ddlargo, 1H, H-5',  $J$  7,1 e 8,2 Hz); 7,56 (ddlargo, 1H, H-4',  $J$  7,1 e 8,2 Hz); 8,35 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,3 e 8,2 Hz) ppm. **RMN  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,8 (3''-OCH<sub>3</sub>); 56,0 (5''-OCH<sub>3</sub>); 56,6 (2'-OCH<sub>3</sub>); 77,1 (C-2); 82,6 (C-6''); 92,3 (C-3); 101,6 (C-4''); 110,6 (C-2''); 112,0 (C-3'); 120,2 (C-5'); 128,8 (C-1'); 133,9 (C-6'); 135,2 (C-4'); 159,4 (C-5''); 159,9 (C-2'); 160,8 (C-3''); 176,8 (C-1) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%):** 422,9 [M+H]<sup>+</sup> (58); 444,8 [M+Na]<sup>+</sup> (100). **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calculada para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>IO<sub>4</sub>:** 422,0017; encontrada: 422,0017.

## 1.5. Síntese de 3-bromoflavonas

A uma solução de 3-aryl-1-(2-hidroxifenil)propano-1,3-dionas (**12/23a-i**) (1,6 mmol) em THF seco (30 mL) foi adicionado tribrometo de feniltrimetilamônio (PTT, 2,45 mmol; 0,94 g). A mistura reacional esteve sob agitação à temperatura ambiente durante 24-48 horas. Após este período foi vertido sobre água (50 mL) e gelo (30 g) ficando sob agitação durante 30 minutos, extraiu-se a fase orgânica com clorofórmio (3 x 30 mL). A

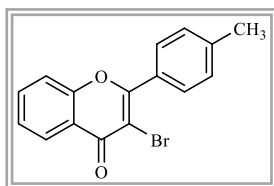
fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido com o auxílio do evaporador rotativo. A purificação foi realizada a partir de cromatografia preparativa ou por cromatografia de coluna utilizando como eluente a mistura apropriada de diclorometano/acetato de etilo. Obtiveram-se as 3-bromoflavonas pretendidas com rendimentos baixos a moderados, **101a** (0,19 g, 40%), **101b** (0,25 g, 48%), **101c** (0,24 g, 45%), **101d** (0,22 g, 42%), **101e** (0,23 g, 42%), **101f** (0,18 g, 32%), **101g** (0,26 g, 45%), **101h** (0,31 g, 50%), **101i** (0,27 g, 40%).

### 3-Bromoflavona (**101a**), sólido amarelo claro, p.f. 115-117 °C



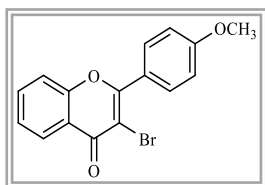
**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  7,48 (dd largo, 1H, H-6,  $J$  7,1 e 8,3 Hz); 7,51 (d largo, 1H, H-8,  $J$  8,3 Hz); 7,54-7,58 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,73 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,6; 7,1 e 8,3 Hz); 7,84-7,88 (m, 2H, H-2',6'); 8,31 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,6 e 8,3 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  110,8 (C-3); 117,9 (C-8); 121,7 (C-4a); 125,7 (C-6); 126,6 (C-5); 128,3 (C-4'); 129,3 (C-2',6'); 131,1 (C-3',5'); 132,8 (C-1'); 134,2 (C-7); 159,4 (C-8a); 163,4 (C-2); 173,3 (C-4) ppm. **MS (ESI $^+$ )**  $m/z$  (%): 301,0  $^{79}\text{Br}$  [M+H] $^+$  (40); 303,0  $^{81}\text{Br}$  [M+H] $^+$  (38); 323,0  $^{79}\text{Br}$  [M+Na] $^+$  (100); 325,0  $^{81}\text{Br}$  [M+Na] $^+$  (100). **MS (EI $^+$ )**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_2^{79}\text{Br}$ : 299,9774; encontrado: 299,9786. Calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{O}_2^{81}\text{Br}$ : 301,9765; encontrado: 301,9760.

### 3-Bromo-4'-metilflavona (**101b**), sólido amarela, p.f. 146-148 °C



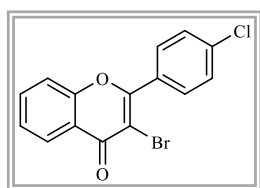
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,47 (s, 3H, 4- $\text{CH}_3$ ); 7,34 (dlargo, 2H, H-3',5',  $J$  8,2 Hz); 7,44 (dd largo, 1H, H-6,  $J$  7,1 e 8,1 Hz); 7,51 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,1 Hz); 7,72 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,7; 7,1 e 8,1 Hz); 7,78 (dlargo, 2H, H-2',6',  $J$  8,2 Hz); 8,31 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,7 e 8,1 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  21,6 (4- $\text{CH}_3$ ); 108,9 (C-3); 117,8 (C-8); 121,8 (C-4a); 125,6 (C-6); 126,5 (C-5); 129,0 (C-3',5'); 129,3 (C-2',6'); 133,7 (C-1'); 134,1 (C-7); 141,7 (C-4'); 155,6 (C-8a); 162,1 (C-2); 173,2 (C-4) ppm. **MS (ESI $^+$ )**  $m/z$  (%): 315,0  $^{79}\text{Br}$  [M+H] $^+$  (100); 317,0  $^{81}\text{Br}$  [M+H] $^+$  (90); 337,0  $^{79}\text{Br}$  [M+Na] $^+$  (87); 339,0  $^{81}\text{Br}$  [M+Na] $^+$  (83). **Anal. Calculada** para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_2^{79}\text{Br}$ : C, 60,98%; H, 3,52%. Encontrada: C, 60,88%; H, 3,52%.

**3-Bromo-4'-metoxiflavona (101c)**, sólido amarelo claro, **p.f** 146-148 °C



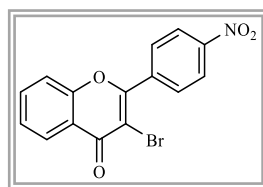
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,91 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 7,04 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  2,0 e 9,0 Hz); 7,46 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,7; 7,6 e 8,3 Hz); 7,52 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,7 e 8,3 Hz); 7,72 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,7; 7,6 e 8,3 Hz); 7,89 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  2,0 e 9,0 Hz); 8,29 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,7 e 8,3 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,5 (4'- $\text{OCH}_3$ ); 108,5 (C-3); 113,6 (C-3',5'); 117,7 (C-8); 121,7 (C-4a); 124,9 (C-1'); 125,6 (C-6); 126,5 (C-5); 131,2 (C-2',6'); 134,0 (C-7); 155,5 (C-8a); 161,7 (C-4'); 161,8 (C-2); 173,2 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%)**: 331,0  $^{79}\text{Br}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (24); 333,0  $^{81}\text{Br}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ ; 353,0  $^{79}\text{Br}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (100); 355,0  $^{81}\text{Br}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$ . **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_3^{79}\text{Br}$ :** 329,9891; encontrado 329,9892. Calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_3^{81}\text{Br}$ : 331,9871; encontrada: 331,9870.

**3-Bromo-4'-cloroflavona (101d)**, sólido amarelo, **p.f.** 180-182 °C

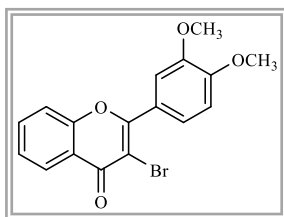


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,47 (ddlargo, 1H, H-6,  $J$  7,1 e 8,3 Hz); 7,51 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,3 Hz); 7,52 (d, 2H, H-3',5',  $J$  9,0 Hz); 7,74 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,7; 7,1 e 8,3 Hz); 7,83 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  2,0 e 9,0 Hz); 8,30 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,7 e 8,3 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  109,4 (C-3); 117,8 (C-8); 121,7 (C-4a); 125,9 (C-6); 126,6 (C-5); 128,7 (C-3',5'); 130,7 (C-2',6'); 131,1 (C-1'); 134,3 (C-7); 137,4 (C-4'); 155,5 (C-8a); 160,8 (C-2); 173,0 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%)**: 334,9  $^{79}\text{Br}$   $^{35}\text{Cl}$  [ $\text{M}$ ] $^+$  (80); 336,9  $^{79}\text{Br}$   $^{35}\text{Cl}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100); 337,9  $^{81}\text{Br}$   $^{35}\text{Cl}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (15); 358,9  $^{79}\text{Br}$   $^{35}\text{Cl}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (80); 359,9  $^{81}\text{Br}$   $^{35}\text{Cl}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (14). **Anal. Calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{O}_2\text{Cl}^{79}\text{Br}$ :** C, 53,69%; H, 2,40%. Encontrada: C, 51,30%; H, 2,46 %.

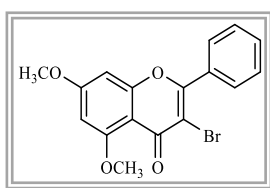
**3-Bromo-4'-nitroflavona (101e)**, sólido amarelo claro, **p.f.** 178-180 °C



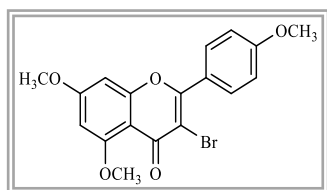
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,52 (ddlargo, 1H, H-6,  $J$  7,3 e 8,1 Hz); 7,54 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,1 Hz); 7,78 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,7; 7,3 e 8,1 Hz); 8,06 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,5 Hz); 8,31 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,7 e 8,1 Hz); 8,41 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,5 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  110,4 (C-3); 117,9 (C-8); 121,7 (C-4a); 123,6 (C-6); 126,2 (C-2',6'); 126,7 (C-3',5'); 130,6 (C-5); 134,7 (C-7); 138,6 (C-1'); 148,9 (C-4'); 155,6 (C-8a); 159,4 (C-2); 172,6 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%)**: 346,0  $^{79}\text{Br}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100); 348,0  $^{81}\text{Br}$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (97). **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{15}\text{H}_8\text{NO}_4^{79}\text{Br}$ :** 344,9637; encontrado 344,9639.

**3-Bromo-3',4'-dimetoxiflavona (101f)**, sólido amarelo, **p.f** 180-182 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,97 (s, 3H, 3'- $\text{OCH}_3$ ); 3,99 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 7,01 (d, 1H, H-5',  $J$  8,5 Hz); 7,46 (d, 1H, H-2',  $J$  2,1 Hz); 7,48 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,7; 7,1 e 8,3 Hz); 7,52 (d largo, 1H, H-8,  $J$  8,3 Hz); 7,54 (dd, 1H, H-6',  $J$  2,1 e 8,5 Hz); 7,73 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,7; 7,1 e 8,3 Hz); 8,29 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,7 e 8,3 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  56,0 (4'- $\text{OCH}_3$ ); 56,1 (3'- $\text{OCH}_3$ ); 108,6 (C-3); 110,5 (C-5'); 112,3 (C-2'); 117,8 (C-8); 121,7 (C-4a); 123,1 (C-6'); 125,0 (C-1'); 125,6 (C-6); 126,5 (C-5); 134,1 (C-7); 148,4 (C-3'); 151,4 (C-4'); 155,5 (C-8a); 161,7 (C-2); 173,2 (C-4) ppm. **MS (ESI $^+$ )**  $m/z$  (%): 361,0  $^{79}\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100); 363,0  $^{81}\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (88); 383,0  $^{79}\text{Br}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (49);  $^{81}\text{Br}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (44). **Anal. Calculada** para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_4^{79}\text{Br}$ : C, 56,53%; H, 3,63%. Encontrada: C, 56,43%; H, 3,61 %.

**3-Bromo-5,7-dimetoxiflavona (101g)**, sólido branco, **p.f.** 164-166 °C<sup>26b</sup>

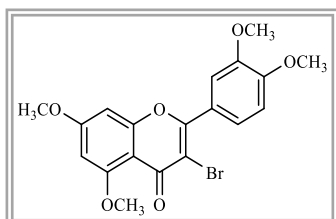
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,88 (s, 3H, 7- $\text{OCH}_3$ ); 3,94 (s, 3H, 5- $\text{OCH}_3$ ); 6,39 (d, 1H, H-6,  $J$  2,3 Hz); 6,47 (d 1H, H-8,  $J$  2,3 Hz); 7,49-7,54 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,82-7,85 (m, 2H, H-2',6') ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,8 (5- $\text{OCH}_3$ ); 56,4 (7- $\text{OCH}_3$ ); 92,2 (C-8); 96,5 (C-6); 106,5 (C-4a); 110,7 (C-3); 124,8 (C-1'); 128,2 (C-4'); 129,2 (C-2',6'); 130,8 (C-3',5'); 159,2 (C-8a); 159,2 (C-2); 160,9 (C-5); 164,3 (C-7); 178,4 (C-4) ppm. **MS (ESI $^+$ )**  $m/z$  (%): 361  $^{79}\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100); 363  $^{81}\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (80); 383,0  $^{79}\text{Br}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (45);  $^{81}\text{Br}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (40). **MS (EI $^+$ )**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_4^{79}\text{Br}$ : 359,9997; Calculado 359,9994. Calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{O}_4^{81}\text{Br}$ : 361,9977; encontrada: 361,9984.

**3-Bromo-4',5,7-trimetoxiflavona (101h)**, sólido amarelo claro, **p.f.** 186-188 °C<sup>26b</sup>

**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,88 (s, 3H, 7- $\text{OCH}_3$ ); 3,89 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 3,94 (s, 3H, 5- $\text{OCH}_3$ ); 6,38 (d, 1H, H-6,  $J$  2,3 Hz); 6,47 (d, 2H, H-8,  $J$  2,3 Hz); 7,01 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  2,1 e 9,0 Hz); 7,85 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  2,0 e 9,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,4 (4'- $\text{OCH}_3$ ); 55,8 (5- $\text{OCH}_3$ ); 56,4 (7- $\text{OCH}_3$ ); 92,2 (C-8); 96,4 (C-6); 107,2 (C-4a); 110,1 (C-3); 113,5 (C-3',5'); 124,9 (C-1'); 131,0 (C-2',6'); 159,06 (C-8a); 159,14 (C-2); 160,8 (C-5); 161,4 (C-4'); 164,2 (C-7); 171,3 (C-4) ppm. **MS**

(ESI<sup>+</sup>) *m/z* (%): 391,9 <sup>79</sup>Br [M+H]<sup>+</sup> (100); 393 <sup>81</sup>Br [M+H]<sup>+</sup> (98); 414 <sup>79</sup>Br [M+Na]<sup>+</sup> (8). MS (EI<sup>+</sup>) *m/z* calculado para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub><sup>79</sup>Br: 390,0103; encontrada: 390,0108. Calculada para C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub><sup>81</sup>Br: 392,0082; encontrada: 392,0074.

**3-Bromo-3',4',5,7-tetrametoxiflavona (101i)**, sólido amarelo claro, p.f. 177-179 °C<sup>26b</sup>

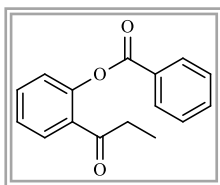


**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 3,89 (s, 3H, 7-OCH<sub>3</sub>); 3,96 (s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>); 3,97 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,97 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 6,40 (d, 1H, H-6, *J* 2,3 Hz); 6,49 (d, 2H, H-8, *J* 2,3 Hz); 6,99 (d, 1H, H-5', *J* 8,5 Hz); 7,40 (d, 1H, H-2', *J* 2,1 Hz); 7,49 (dd, 1H, H-6', *J* 2,1 e 8,5 Hz) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 55,8 (5-OCH<sub>3</sub>); 56,0 (3'-OCH<sub>3</sub>); 56,1 (4'-OCH<sub>3</sub>); 56,5 (7-OCH<sub>3</sub>); 92,3 (C-8); 96,5 (C-6); 103,3 (C-4a); 110,3 (C-5'); 110,4 (C-3); 112,3 (C-2'); 122,9 (C-6'); 125,0 (C-1'); 148,4 (C-3'); 151,1 (C-4'); 159,1 (C-2); 159,6 (C-8a); 160,9 (C-5); 164,3 (C-7), 171,3 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* (%):** 421,0 <sup>79</sup>Br [M+H]<sup>+</sup> (98); 423,0 <sup>81</sup>Br [M+H]<sup>+</sup> (80); 443 <sup>79</sup>Br [M+Na]<sup>+</sup> (43). **MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*** calculado para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub><sup>79</sup>Br: 420,0209; encontrada: 420,0212. Calculada para C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>6</sub><sup>81</sup>Br: 422,0188; encontrada: 422,0198.

## 1.6. Síntese de benzoatos de 2-propionilfenilo

A uma mistura de 2'-hidroxipropiofenona (**28**) (0,60 mL, 44 mmol), 4-ppy (65 mg; 0,44 mmol) e DCC (1353 mg; 65 mmol) em diclorometano (70 mL), foi adicionado o ácido benzoico correspondente (**18**) (52 mmol). A mistura esteve sob agitação à temperatura ambiente durante 7 dias a 10 dias dependendo do derivado do ácido benzóico utilizado. Ao fim deste período a solução foi filtrada sendo concentrado a solução com auxílio do evaporador rotativo. A purificação foi realizada por cromatografia de coluna utilizando como eluente acetato etilo/hexano (8,5:1,5). O sólido obtido foi recristalizado em etanol produzindo os benzoatos pretendidos **29**.

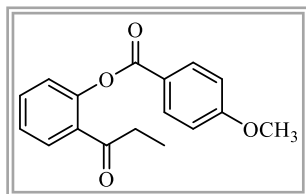
**Benzoato de 2-propionilfenilo (29a)**, sólido branco, η 50%



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 1,12 (t, 3H, H-3, *J* 7,2 Hz); 2,91 (q, 2H, H-2, *J* 7,2 e 15,0 Hz); 7,23 (dd, 1H, H-3', *J* 1,3 e 7,8 Hz); 7,36 (ddd, 1H, H-5', *J* 1,3; 7,1 e 8,2 Hz); 7,54 (dlargo, 2H, H-3'',5'', *J* 9,0 Hz); 7,57 (ddd, 1H, H-4', *J* 1,3; 7,1 e 8,2 Hz); 7,63 (t, 1H, H-4'', *J* 7,5

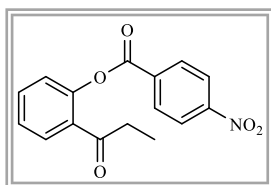
Hz); 7,82 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,3 e 8,2 Hz); 8,22 (dlargo, 2H, H-2'',6'',  $J$  9,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8,15 (C-3); 34,9 (C-2); 123,8 (C-3'); 125,1 (C-5'); 128,6 (C-3'',5''); 129,2 (C-1''); 129,7 (C-6'); 130,2 (C-2'',6''); 131,4 (C-1'); 132,9 (C-4'); 133,7 (C-4''); 148,9 (C-2'); 165,1 (C=O éster); 200,8 (C-1) ppm.

**4-Metoxibenzoato de 2-propionilfenilo (29b)**, sólido branco,  $\eta$  15%, **p.f.** 207-208 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,11 (t, 3H, H-3,  $J$  7,2 Hz); 2,92 (q, 2H, H-2,  $J$  7,2 e 15,0 Hz); 3,90 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 7,00 (dd, 2H, H-3'',5'',  $J$  9,0 Hz); 7,22 (dd, 1H, H-3',  $J$  1,3 e 8,1 Hz); 7,34 (ddd, 1H, H-5',  $J$  1,3; 7,0 e 8,1 Hz); 7,55 (ddd, 1H, H-4',  $J$  1,3; 7,0 e 8,1 Hz); 7,81 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,3 e 8,1 Hz); 8,16 (dd, 2H, H-2'',6'',  $J$  9,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8,21 (C-3); 35,1 (C-2); 55,5 (4'-OCH<sub>3</sub>); 114,0 (C-3'',5''); 121,5 (C-1''); 123,9 (C-3'); 125,9 (C-5'); 129,6 (C-6'); 131,7 (C-1'); 132,4 (C-2'',6''); 132,8 (C-4'); 149,1 (C-2'); 164,1 (C-4''); 164,8 (C=O éster); 201,1 (C-1) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)**: 307,1 [M+Na]<sup>+</sup> (100).

**4-Nitrobenzoato de 2-propionilfenilo (29c)**, sólido branco,  $\eta$  20%, **p.f.** 83-85 °C



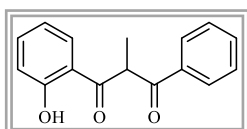
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,13 (t, 3H, H-3,  $J$  7,2 Hz); 2,94 (q, 2H, H-2,  $J$  7,2 Hz); 7,25 (dd, 1H, H-3',  $J$  1,3 e 7,9 Hz); 7,42 (dt, 1H, H-5',  $J$  7,6 Hz); 7,61 (dt, 1H, H-4',  $J$  7,6 Hz); 7,88 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,3 e 7,9 Hz); 8,38 (s, 4H, H-2'',3'',5'',6'') ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  8,11 (C-3); 34,2 (C-2); 123,7 (C-2'',6''); 123,8 (C-3'); 126,6 (C-5'); 130,0 (C-6'); 130,4 (C-1'); 131,4 (C-3'',5''); 133,4 (C-4'); 134,9 (C-1''); 148,6 (C-2'); 150,8 (C-4'); 163,5 (C=O, éster) 200,3 (C-1) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)**: 322,1 [M+Na]<sup>+</sup> (100)

### 1.7. Síntese de 3-aryl-1-(2-hidroxifenil)-2-metil-propano-1,3-dionas

A uma mistura do benzoato de 2-propionilfenilo apropriado (**29a,b**) (9,1 mmol) em DMSO (10 mL) foi adicionado KOH (2568 mg; 45 mmol). A reação esteve sob agitação à temperatura ambiente durante 3 a 4 horas. Ao fim deste tempo a mistura foi despejada sobre gelo (20 g) e água (50 mL), acidificada com uma solução diluída de ácido

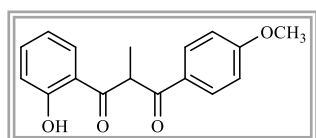
clorídrico (20%) a valores de pH aproximadamente 3. A fração orgânica foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL), evaporado a securo no evaporador rotativo e purificado por cromatografia preparativa utilizando como eluente a mistura de solventes apropriada acetato de etilo/hexano (2:8).

**3-Fenil-1-(2-hidroxifenil)-2-metilpropano-1,3-diona (99a)**, sólido amarelo,  $\eta$  34%



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,62 (d, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ,  $J$  7,2 Hz); 5,31 (q, 1H, H-2,  $J$  7,2 e 14,5 Hz); 6,89 (ddd, 1H, H-5',  $J$  1,2, 7,2 e 8,2 Hz); 7,01 (dd, 1H, H-3',  $J$  1,2 e 8,2 Hz); 7,39 (ddd, 1H, H-4',  $J$  1,2, 7,2 e 8,2 Hz); 7,49 (dlargo, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,0 Hz); 7,57 (ddlargo, 1H, H-4'',  $J$  7,4 e 8,0 Hz); 7,72 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,2 e 8,2 Hz); 7,97 (d largo, 2H, H-2'',6'',  $J$  8,0 Hz); 12,38 (s, 1H, 2'-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  11,7 (2- $\text{CH}_3$ ); 50,4 (C-2); 119,0 (C-3'); 119,3 (C-5'); 128,4 (C-2'',6''); 128,9 (C-4''); 129,0 (C-3'',5''); 129,6 (C-6'); 133,6 (C-4'); 135,3 (C-1''); 163,2 (C-2''); 196,3 (C-3); 203,3 (C-1) ppm.

**1-(2-Hidroxifenil)-2-metil-3-(4-metoxifenil)propano-1,3-diona (99b)**, sólido amarelo claro,  $\eta$  30%



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,60 (d, 3H, 2- $\text{CH}_3$ ,  $J$  7,0 Hz); 3,87 (s, 3H, 4''- $\text{OCH}_3$ ); 5,23 (q, 1H, H-2,  $J$  7,0 e 14,1 Hz); 6,86 (ddd, 1H, H-5',  $J$  1,2; 7,2 e 8,1 Hz); 6,95 (dd, 2H, H-3'',5'',  $J$  2,1 e 8,1 Hz); 7,00 (dd, 1H, H-3',  $J$  1,2 e 8,1 Hz); 7,46 (ddd, 1H, H-4',  $J$  1,2; 7,2 e 8,1 Hz); 7,69 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,2 e 8,1 Hz); 7,95 (dd, 2H, H-2'',6'',  $J$  2,1 e 8,1 Hz); 12,09 (s, 1H, 2'-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  14,5 (2- $\text{CH}_3$ ); 50,5 (C-2); 55,5 (4''- $\text{OCH}_3$ ); 114,2 (C-3'',5''); 118,3 (C-1'); 119,0 (C-3'); 119,2 (C-5'); 128,2 (C-1''); 129,6 (C-6'); 130,8 (C-2'',6''); 136,6 (C-4'); 163,2 (C-2''); 164,0 (C-4''); 195,0 (C-3); 203,5 (C-1) ppm

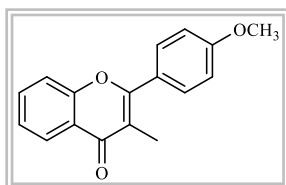
## 1.8. Síntese de 3-metilflavonas

Uma solução de 2'-hidroxipropiofenona **28** (0,15 mL; 1,09 mmol) em tolueno seco é colocada sob gelo durante 10 minutos. A essa solução é adicionada LiHMDS (5,14 mL; 5,13 mmol) e deixada a agitar durante aproximadamente 30 minutos. Ao fim deste



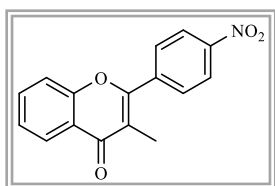
tempo adiciona-se o cloreto de benzoílo correspondente (**18**) (1,42 mmol). A mistura reacional esteve sob agitação a temperatura ambiente durante 5-6 horas. Ao fim deste tempo é-lhe adicionado ácido clorídrico (37%) deixada a agitar entre 42 a 45 horas. Findo este tempo a solução foi despejada sobre gelo (30 g) e água (50 mL). A fase orgânica é extraída com acetato de etilo (3 x 30 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado obtendo um sólido que foi purificado por cromatografia de coluna utilizando como eluente éter de petróleo e depois uma mistura de acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). O composto resultante da purificação origina as 3-metilflavonas correspondentes **24c** (0,23 g, 80%), **24e** (0,23 g, 74%).

**3-Metil-4'-metoxiflavona (24c)**, sólido branco, p.f. 121-122 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,19 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 3,90 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 7,04 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  2,5 e 9,3 Hz); 7,39 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,1; 7,0 e 8,2 Hz); 7,45 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,1 e 8,2 Hz); 7,62 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  2,5 e 9,3 Hz); 7,65 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,1; 7,0 e 8,2 Hz); 8,26 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,1 e 8,2 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  11,9 (3- $\text{CH}_3$ ); 113,8 (C-3',5'); 116,9 (C-3); 117,8 (C-8); 122,4 (C-4a); 124,6 (C-6); 125,7 (C-1'); 125,8 (C-5); 130,5 (C-2',6'); 133,2 (C-7); 156,0 (C-8a); 160,9 (C-2); 161,0 (C-4'); 178,9 (C-4) ppm. **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  (%):** 267,0 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100) ; 289,0 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (54).

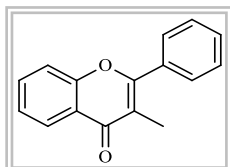
**3-Metil-4-nitroflavona (24e)**, sólido castanho, p.f. 205-206 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,18 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 7,43 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,7; 7,0 e 8,1 Hz); 7,48 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,7 e 8,1 Hz); 7,72 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,7; 7,0 e 8,1 Hz); 7,87 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  2,2 e 9,1 Hz); 8,27 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,7 e 8,1 Hz); 8,40 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  2,2 e 9,1 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  11,7 (3- $\text{CH}_3$ ); 117,8 (C-8); 118,7 (C-3); 122,3 (C-4a); 123,7 (C-3',5'); 125,2 (C-6); 125,9 (C-5); 130,1 (C-2',6'); 133,9 (C-7); 139,3 (C-1'); 148,5 (C-4'); 156,0 (C-8a); 158,2 (C-2); 178,4 (C-4) ppm. **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  (%):** 282,0 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100); 304,0 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (18). **Anal. Calculada** para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{NO}_4$ : C, 68,33%; H, 3,94%; N, 4,98%. **Encontrada:** C, 68,02%; H, 3,94%; N, 5,04%.

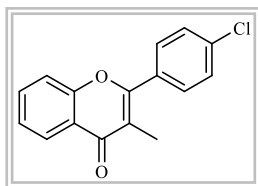
A 3-metilflavona (**24a**), 4'-cloro-3-metilflavona (**24d**) e 3,4'-dimetilflavona (**24b**) foram sintetizadas utilizando o mesmo procedimento experimental contudo utilizou-se 5 equiv de LiHMDS e as misturas reacionais ficaram mais tempo à temperatura ambiente durante 20 a 28 horas e mais tempo sob agitação após adição de ácido 2 a 3 dias.

**3-Metilflavona (24a)**, sólido branco,  $\eta$  76% (0,20 g), **p.f.** 84-86 °C



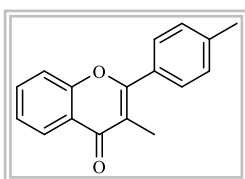
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,17 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 7,39 (ddlargo, 1H, H-6,  $J$  7,0 e 8,2 Hz); 7,44 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,2 Hz); 7,50-7,53 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,63 (ddlargo, 1H, H-7,  $J$  7,0 e 8,2 Hz); 7,65-7,67 (m, 2H, H-2',6'); 8,25 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,7 e 8,2 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  11,7 (3- $\text{CH}_3$ ); 117,4 (C-3); 117,8 (C-8); 122,8 (C-4a); 124,6 (C-6); 125,8 (C-5); 128,3 (C-3',5'); 128,8 (C-2',6'); 130,1 (C-4'); 133,2 (C-7); 133,3 (C-1'); 156,0 (C-8a); 160,9 (C-2); 178,8 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%)**: 237,1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (73); 259,1 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (100). **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{O}_2$** : 236,0837; calculada para 236,0832.

**4'-Cloro-3-metilflavona (24d)**, sólido branco,  $\eta$  90% (0,27 g), **p.f.** 150- 152 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,16 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 7,40 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,3; 7,0 e 8,3 Hz); 7,44 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,3 e 8,3 Hz); 7,50 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  2,0 e 9,0 Hz); 7,60 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  2,0 e 9,0 Hz); 7,66 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,3; 7,0 e 8,3 Hz); 8,25 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,3 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  11,7 (3- $\text{CH}_3$ ); 117,7 (C-8); 117,8 (C-3); 122,4 (C-4a); 124,8 (C-6); 125,9 (C-5); 128,8 (C-2',6'); 130,3 (C-3',5'); 131,8 (C-1'); 133,4 (C-7); 136,4 (C-4'); 156,0 (C-8a); 159,7 (C-2); 178,7 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%)** 271,0 [ $\text{M}$ ] $^+$  (100); 293,0 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (87). **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}^{35}\text{ClO}_2$** : 270,0448; encontrada: 270,0441. Calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}^{37}\text{ClO}_2$ : 272,0418; encontrada: 272,0409.

**3,4'-Dimetilflavona (24b)**, sólido branco,  $\eta$  81% (0,22 g), **p.f.** 134-136 °C

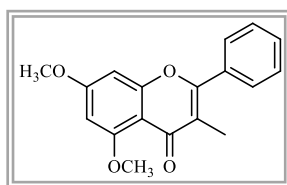


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,18 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 2,45 (s, 3H, 4'- $\text{CH}_3$ ); 7,33 (dlargo, 2H, H-3',5',  $J$  8,0 Hz); 7,39 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,3; 7,0 e 8,1 Hz); 7,45 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,3 e 8,1 Hz); 7,55 (dlargo,

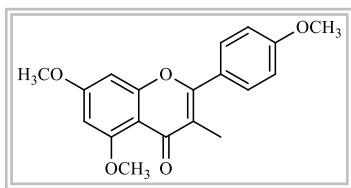
2H, H-2',6',  $J$  8,0 Hz); 7,65 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,3; 7,0 e 8,1 Hz); 8,26 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,1 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  11,8 (3- $\text{CH}_3$ ); 117,3 (C-3); 117,9 (C-8); 122,5 (C-4a); 124,6 (C-6); 125,9 (C-5); 128,9 (C-3',5'); 129,1 (C-2',6'); 130,6 (C-1'); 133,2 (C-7); 140,5 (C-4'); 156,1 (C-8a); 161,2 (C-2); 179,0 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%)**: 250,1  $[\text{M}]^+$  (10).

Uma solução de 2'-hidroxi-4',6'-dimetoxipropiofenona (**28**) (0,9 mmol) em tolueno seco é colocada em gelo durante 10 minutos. A essa solução é adicionada LiHMDS (4,24 mL; 4,23 mmol), o qual é deixada a agitar durante aproximadamente 30 minutos. Ao fim deste tempo adiciona-se o cloreto de benzoílo correspondente (**18**) (1,08 mmol). A mistura reacional esteve sob agitação à temperatura ambiente durante 12 horas. Ao fim deste tempo é-lhe adicionado ácido clorídrico (37%) e a mistura é deixada a agitar entre 25 horas. Findo este tempo a solução foi despejada sobre gelo (30 g) e água (50 mL). A fase orgânica é extraída com acetato de etilo (3 x 30 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi evaporado obtendo-se um sólido que foi purificado por cromatografia de coluna utilizando como eluente éter de petróleo e depois uma mistura de acetato de etilo/éter de petróleo (1:4). Os compostos resultantes da purificação foram identificadas como as 3-metilflavonas **24f** (0,11 g, 40%), **24g** (0,09 g, 31%).

### 3-Metil-5,7-dimetoxiflavona (**24f**), sólido branco, p.f. 149-151 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,09 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 3,87 (s, 3H, 5- $\text{OCH}_3$ ); 3,96 (s, 3H, 7- $\text{OCH}_3$ ); 6,36 (d, 1H, H-6,  $J$  2,3 Hz); 6,45 (d, 1H, H-8,  $J$  2,3 Hz); 7,49- 7,52 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,61- 7,64 (m, 2H, H-2',6') ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  11,6 (3- $\text{CH}_3$ ); 55,7 (5- $\text{OCH}_3$ ); 56,3 (7- $\text{OCH}_3$ ); 92,2 (C-8); 95,8 (C-6); 108,1 (C-4a); 118,4 (C-3); 128,3 (C-3',5'); 128,9 (C-2',6'); 129,9 (C-4'); 133,4 (C-1'); 158,3 (C-2); 159,7 (C-8a); 160,9 (C-7); 163,7 (C-5); 177,7 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%)**: 297,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (82); 319,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (9). **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$ :** 296,1049; encontrada: 296,1048.

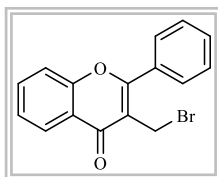
**3-Metil-5,7,4'-trimetoxiflavona (24g)**, sólido branco, p.f. 188-190 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,10 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 3,87 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 3,88 (s, 3H, 5- $\text{OCH}_3$ ); 3,95 (s, 3H, 7- $\text{OCH}_3$ ); 6,34 (d, 1H, H-6,  $J$  2,3 Hz); 6,44 (d, 1H, H-8,  $J$  2,3 Hz); 7,01 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  2,1 e 6,9 Hz); 7,58 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  2,1 e 6,9 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  11,6 (3- $\text{CH}_3$ ); 55,4 (5- $\text{OCH}_3$ ); 55,6 (4'- $\text{OCH}_3$ ); 56,2 (7- $\text{OCH}_3$ ); 92,2 (C-8); 95,7 (C-6); 108,0 (C-4a); 113,7 (C-3',5'); 118,5 (C-3); 125,7 (C-1'); 130,4 (C-2',6'); 158,1 (C-2); 159,6 (C-8a); 160,7 (C-7); 160,8 (C-4'); 163,6 (C-5); 177,8 (C-4) ppm. **MS (ESI)  $m/z$  (%):** 327,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100); 349,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (8). **MS (EI $^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_5$ :** 326,1154; encontrada: 326,1153

**1.9. Síntese de 3-bromometilflavonas**

A uma mistura de 3-metilflavona apropriada (**24a**, **24b**) (0,17 mmol) em  $\text{CCl}_4$  (40 mL) foi adicionado peróxido de benzoílo (8,2 mg, 0,033 mmol) e *N*-bromosuccinimida (39 mg, 0,22 mmol). A mistura esteve a refluxar sob atmosfera de azoto durante 7h para o derivado **103a** e durante 4h para o derivado **103b**. Depois de ter arrefecido evaporar-se o solvente no evaporador rotativo, dissolve-se o sólido em clorofórmio (20 mL), e lavou-se com água (3 x 30 mL). A solução obtida é concentrada no evaporador rotativo e o resíduo sólido purificado por cromatografia de camada fina preparativa utilizando uma mistura de eluentes  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /hexano (8:2).

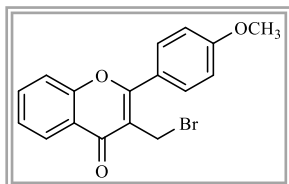
Para a síntese do derivado **103c** e **103d** utilizou-se 0,051 mmol de peróxido de benzoílo e 0,34 mmol de *N*-bromosuccinimida. A mistura reacional esteve sob refluxo durante 23 horas.

**3-Bromometilflavona (103a)**, sólido branco,  $\eta$  70% (37 mg), p.f. 147-149 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4,50 (s, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ); 7,46 (ddlargo, 1H, H-6,  $J$  7,3 e 8,2 Hz); 7,48 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,2 Hz); 7,51-7,56 (m, 1H, H-4'); 7,59 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  2,3 e 9,2 Hz); 7,69 (ddlargo, 1H, H-7,  $J$  7,3 e 8,2 Hz); 7,90 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  2,3 e 9,2 Hz); 8,29 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,7 e 8,2 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (500,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  26,2 (3- $\text{CH}_2$ ); 118,0 (C-8); 118,1 (C-3); 125,2 (C-4a); 125,4 (C-6); 126,1 (C-5); 128,2 (C-2',6');

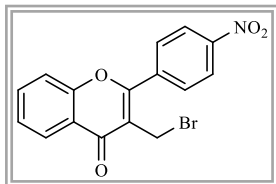
128,6 (C-4'); 128,8 (C-3',5'); 132,1 (C-1'); 134,1 (C-7); 156,0 (C-8a); 163,9 (C-2); 176,5 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (%): 337,0 <sup>79</sup>Br [M+Na]<sup>+</sup> (100); 339,0 <sup>81</sup>Br [M + Na]<sup>+</sup> (85). **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* calculada para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>BrO<sub>2</sub>: 315,0015; encontrada: 315,0023. Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrNaO<sub>2</sub>: 336,9834; encontrado: 336,9837.

**3-Bromometil-4'-metoxiflavona (103b)**, sólido amarelo, η 50% (29 mg), **p.f.** 161-163 °C



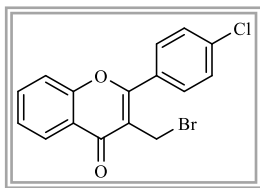
**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 3,90 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 4,67 (s, 2H, 3-CH<sub>2</sub>); 7,05 (dd, 2H, H-3',5', *J* 2,0 e 8,9 Hz); 7,42 (ddlargo, 1H, H-6, *J* 7,0 e 8,0 Hz); 7,49 (dlargo, 1H, H-8, *J* 8,0 Hz); 7,68 (ddd, 1H, H-7, *J* 1,6; 7,0 e 8,0 Hz); 7,74 (dd, 2H, H-2',6', *J* 2,0 e 8,9 Hz); 8,24 (dd, 1H, H-5, *J* 1,6 e 8,0 Hz) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (125,77 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 30,9 (3-CH<sub>2</sub>); 55,5 (4'-OCH<sub>3</sub>); 114,2 (C-3',5'); 117,9 (C-8); 118,0 (C-3); 122,7 (C-4a); 125,3 (C-6); 126,1 (C-5); 130,0 (C-2',6'); 130,3 (C-1'); 133,9 (C-7); 156,0 (C-8a); 161,8 (C-4'); 163,8 (C-2) 176,6 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (%): 345,0 <sup>79</sup>Br [M]<sup>+</sup> (47); 347,0 <sup>81</sup>Br [M]<sup>+</sup> (40); 367,0 <sup>79</sup>Br [M+Na]<sup>+</sup> (100); 369,0 <sup>81</sup>Br [M+Na]<sup>+</sup> (90). **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* calculada para C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>BrO<sub>3</sub>: 345,0133; encontrada: 345,0142.

**3-Bromometil-4'-nitroflavona (103c)**, sólido branco, η 78% (48 mg), **p.f.** 184-186 °C



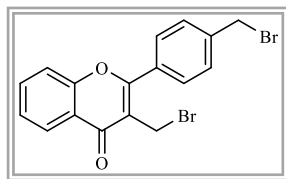
**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 4,43 (s, 2H, 3-CH<sub>2</sub>); 7,49 (ddlargo, 1H, H-6, *J* 7,0 e 8,0 Hz); 7,50 (dlargo, 1H, H-8, *J* 8,0 Hz); 7,75 (ddd, 1H, H-7, *J* 1,7; 7,0 e 8,0 Hz); 8,11 (dd, 2H, H-2',6', *J* 2,0 e 9,0 Hz); 8,31 (dd, 1H, H-5, *J* 1,7 e 8,0 Hz); 8,46 (dd, 2H, H-3',5', *J* 2,0 e 9,0 Hz) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 24,8 (3-CH<sub>2</sub>); 118,0 (C-8); 119,8 (C-3); 122,7 (C-4a); 124,1 (C-3',5'); 125,9 (C-6); 126,3 (C-5); 129,5 (C-2',6'); 134,6 (C-7); 137,9 (C-1'); 149,0 (C-4'); 157,4 (C-8a); 161,0 (C-2); 176,0 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (%): 381,3 <sup>79</sup>Br [M+Na]<sup>+</sup> (100). **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* calculada para C<sub>16</sub>H<sub>11</sub>BrNO<sub>4</sub>: 359,9866; encontrada: 359,9865. Calculada para C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>BrNNaO<sub>4</sub>: 381,9685; encontrado 381,9680.

**3-Bromometil-4'-cloroflavona (103d)**, sólido branco,  $\eta$  60% (36 mg), **p.f.** 177-179 °C



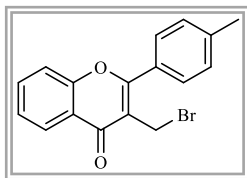
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4,47 (s, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ); 7,46 (dd largo, 1H, H-6,  $J$  7,0 e 8,0 Hz); 7,48 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,0 Hz); 7,58 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  2,0 e 9,0 Hz); 7,72 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,7; 7,0 e 8,0 Hz); 7,85 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  2,0 e 9,0 Hz); 8,30 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,7 e 8,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  25,8 (3- $\text{CH}_2$ ); 117,9 (C-8); 118,9 (C-3); 122,8 (C-4a); 125,6 (C-6); 126,2 (C-5); 129,2 (C-2',6'); 129,6 (C-3',5'); 130,5 (C-1'); 134,2 (C-7); 137,5 (C-4'); 155,9 (C-8a); 162,6 (C-2); 176,3 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$**  (%): 349,0  $^{79}\text{Br}$  [ $\text{M}$ ] $^+$  (50); 351,0  $^{81}\text{Br}$  [ $\text{M}$ ] $^+$  (70); 370,9  $^{79}\text{Br}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (80); 372,9  $^{81}\text{Br}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (100). **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$**  calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{BrClO}_2$ : 348,9625; encontrada: 348,9637. Calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrClNaO}_2$ : 370,9445; encontrado: 370,9463.

**3,4'-Di(bromometil)flavona (118)**, sólido,  $\eta$  15%



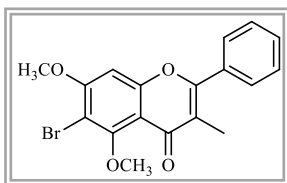
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4,49 (s, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ); 4,57 (s, 2H, 4'- $\text{CH}_2$ ); 7,46 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,5; 7,1 e 8,3 Hz); 7,48 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,3 Hz); 7,62 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,4 Hz); 7,71 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,5; 7,1 e 8,3 Hz); 7,89 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,4 Hz); 8,29 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,5 e 8,3 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  26,0 (3- $\text{CH}_2$ ); 32,1 (4'- $\text{CH}_2$ ); 118,0 (C-8); 118,8 (C-3); 122,7 (C-4a); 125,5 (C-6); 126,2 (C-5); 128,7 (C-2',6'); 129,4 (C-3',5'); 132,1 (C-1'); 134,2 (C-7); 140,9 (C-4'); 155,9 (C-8a); 163,1 (C-2); 176,4 (C-4) ppm.

**3-Bromometil-4'-metilflavona (119)**, sólido amarelo claro,  $\eta$  10% (5 mg)



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,46 (s, 3H, 4'- $\text{CH}_3$ ); 4,67 (s, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ); 7,33 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,3 Hz); 7,44 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,5; 7,1 e 8,4 Hz); 7,50 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,4 Hz); 7,64 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,3 Hz); 7,71 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,5; 7,1 e 8,4 Hz); 8,25 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,7 e 8,3 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  21,5 (4'- $\text{CH}_3$ ); 58,6 (3- $\text{CH}_2$ ); 118,1 (C-8); 119,7 (C-3); 122,9 (C-4a); 125,2 (C-6); 125,6 (C-5); 129,0 (C-2',6'); 129,2 (C-1'); 129,3 (C-3',5'); 134,0 (C-7); 141,5 (C-4'); 156,3 (C-8a); 163,7 (C-2); 179,8 (C-4) ppm.

**6-Bromo-3-metil-5,7-dimetoxiflavona (136)**, sólido branco,  $\eta$  86% (55 mg)

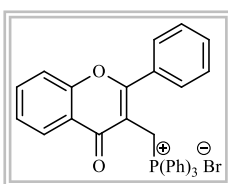


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,17 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 4,03 (s, 3H, 5- $\text{OCH}_3$ ); 4,04 (s, 3H, 7- $\text{OCH}_3$ ); 6,45 (s, 1H, H-8); 7,51-7,53 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,75-7,77 (m, 2H, H-2',6') ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  11,7 (3- $\text{CH}_3$ ); 56,5 (5- $\text{OCH}_3$ ); 56,6 (7- $\text{OCH}_3$ ); 90,3 (C-6); 91,7 (C-8); 108,6 (C-4a); 118,1 (C-3); 128,4 (C-3',5'); 129,2 (C-2',6'); 130,2 (C-4'); 132,9 (C-1'); 155,2 (C-8a); 158,3 (C-2); 159,9 (C-7); 160,4 (C-5); 177,7 (C-4) ppm. **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  (%):** 375,0  $^{79}\text{Br}$  [M] $^+$  (100); 377,0  $^{81}\text{Br}$  [M] $^+$  (95); 397,0  $^{79}\text{Br}$  [M+Na] $^+$  (29); 399,0  $^{81}\text{Br}$  [M+Na] $^+$  (30).

### 1.10. Síntese de brometos de (flavon-3-ilmetil)trifenilfosfônio

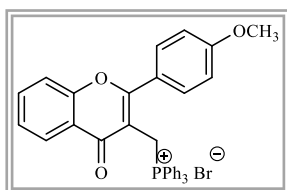
A uma mistura de 3-bromometilflavona apropriada (**103a-d**) (0,06 mmol) em tolueno seco (10 mL) foi adicionado trifenilfosfina (16 mg, 0,06 mmol); a mistura esteve em refluxo sob atmosfera de azoto durante 24-43 horas (**104c** e **104d**, 43 horas). Depois de ter arrefecido o solvente foi evaporado a securo no evaporador rotativo tendo obtido um resíduo sólido que foi enviado para análise por RMN. A caracterização por RMN confirma a estrutura dos brometos de (flavon-3-ilmetil)trifenilfósfontio pretendidos **104a** (23 mg, 67%), **104b** (21 mg, 58%), **104c** (22 mg, 60%), **104d** (23 mg, 64%).

**Brometo de (flavon-3-ilmetil)trifenilfosfônio (104a)**, sólido branco, p.f. 299-301 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  5,19 (d, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ,  $J$  13,6 Hz); 7,35 (dd largo, 1H, H-6,  $J$  7,1 e 8,1 Hz); 7,44 (d, 1H, H-8,  $J$  8,1 Hz); 7,49-7,57 (m, 6H, H-2,6-(Ph) $_3$ ); 7,58-7,61 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,63-7,69 (m, 9H, H-3,4,5-(Ph) $_3$ ); 7,68 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,5; 7,1 e 8,1 Hz); 7,74-7,78 (m, 2H, H-2',6'); 7,81 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,5 e 8,1 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  23,7 (d, 3- $\text{CH}_2$ ,  $J$  50,2 Hz); 111,7 (C-3); 118,3 (C-8); 121,4 (C-4a); 125,4 (C-6); 125,7 (C-5); 129,0 (C-2',6'); 129,7 (C-4'); 129,8 (C-3',5'); 130,0 (C-2,6 (Ph) $_3$ ); 131,5 (C-1'); 133,9 (C-3,5 (Ph) $_3$ ); 134,0 (C-4 (Ph) $_3$ ); 134,5 (C-7); 134,6 (C-1 (Ph) $_3$ ); 155,7 (C-8a); 164,9 (C-2); 176,6 (C-4) ppm. **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  (%):** 497,0 [M] $^+$  (100), 498,1 [M+H] $^+$  (40). **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{34}\text{H}_{26}\text{PO}_2$ :** 497,1665; encontrado: 497,1654.

**Brometo de (4'-metoxiflavon-3-ilmetil)trifenilfosfônio (104b)**, sólido branco, **p.f.** 135-136 °C

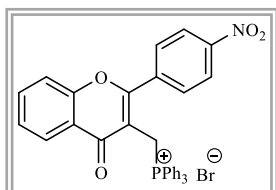


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,93 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 5,26 (d, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ,  $J$  13,6 Hz); 7,07 (dd, 2H,  $J$  2,0 e 9,0 Hz, H-3',5'); 7,32 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,3; 7,0 e 8,0 Hz); 7,43 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,0 Hz); 7,47-7,53 (m, 6H, H-7, H-2,6-(Ph) $_3$ ); 7,61-7,69 (m, 10H, H-

3,4,5 (Ph) $_3$ ); 7,78 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 7,80 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  2,0 e 9,0 Hz) ppm.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  23,8 (d, 3- $\text{CH}_2$ ,  $J$  50,1 Hz); 55,9 (4'- $\text{OCH}_3$ ); 110,9 (C-3); 115,1 (C-3',5'); 118,3 (C-8); 119,5 (C-4a); 125,3 (C-6); 125,5 (C-5); 129,9 (C-4 (Ph) $_3$ ); 130,9 (C-2',6'); 133,8 (C-2,6 (Ph) $_3$ ); 134,0 (C-3,5 (Ph) $_3$ ); 134,4 (C-7); 155,7 (C-8a); 162,0 (C-4'); 164,8 (C-2); 176,6 (C-4) ppm. **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  (%):** 527,0 [M] $^+$  (100); 528,0 [M+H] $^+$  (37). **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{35}\text{H}_{28}\text{PO}_3$ :** 527,1771; encontrada: 527,1757

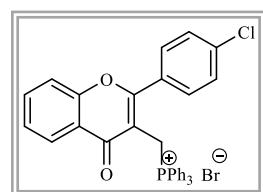
**Brometo de (4'-nitroflavon-3-ilmetil)trifenilfosfônio (104c)**, sólido branco, **p.f.** 292-294 °C.



**RMN de  $^{13}\text{C}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  5,22 (d, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ,  $J$  14,0 Hz); 7,37 (ddlargo, 1H, H-6,  $J$  7,0 e 8,0 Hz); 7,45-7,51 (m, 7H, H-8, H-2,6(Ph) $_3$ ); 7,62-7,73 (m, 10H, H-7, H-3,4,5(Ph) $_3$ ); 7,81 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 8,30 (dd, 4H, H-2',3',5',6',  $J$  8,9 Hz) ppm. **RMN**

**de  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  23,2 ((d, 3- $\text{CH}_2$ , 50,2); 112,7 (C-3); 118,0 (C-8); 119,2 (C-4a); 124,5 (C-3',5'); 125,5 (C-6); 126,0 (C-5); 129,7 (C-1 (Ph) $_3$ ); 129,9 (C-3,5 (Ph) $_3$ ); 130,8 (C-2',6'); 133,8 (C-2,6 (Ph) $_3$ ); 133,9 (C-4 (Ph) $_3$ ); 134,5 (C-7); 136,7 (C-1'); 149,2 (C-4'); 155,6 (C-8a); 162,3 (C-2); 176,1 (C-4) ppm. **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  (%):** 542,1 [M] $^+$  (100); 543,1 [M+H] $^+$  (49). **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{34}\text{H}_{25}\text{NPO}_4$ :** 542,1516; encontrada: 542,1506.

**Brometo de (4'-cloroflavon-3-ilmetil)trifenilfosfônio (104d)**, sólido branco, **p.f.** 283-284 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  5,33 (d, 2H, 3- $\text{CH}_2$ ,  $J$  13,8 Hz); 7,34 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,3; 7,0 e 8,0 Hz); 7,43 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,0 Hz); 7,46-7,52 (m, 8H, H-2,6,4 (Ph) $_3$ ); 7,61-7,71 (m, 10H, H-2',6',7,H-3,5,4 (Ph) $_3$ ); 7,77 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 7,87 (dd,

2H, H-3',5',  $J$  2,3 e 9,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  23,3 (d, 3- $\text{CH}_2$ ,  $J$

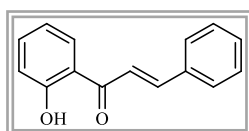


50,0 Hz); 111,8 (C-3); 118,0 (C-8); 119,1 (C-4a); 121,3 (C-1'); 125,4 (C-5); 125,7 (C-6); 129,7 (C-3,5 (Ph)<sub>3</sub>); 129,9 (C-4 (Ph)<sub>3</sub>); 130,6 (C-3',5'); 133,9 (C-2,6 (Ph)<sub>3</sub>); 134,5 (C-7); 134,6 (C-2',6'); 137,8 (C-4'); 155,6 (C-8a); 163,7 (C-2); 176,4 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (%): 531,0 <sup>35</sup>Cl [M]<sup>+</sup> (100); 532,0 <sup>35</sup>Cl [M+H]<sup>+</sup> (56); 533,1 <sup>37</sup>Cl [M]<sup>+</sup>. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* calculada para C<sub>34</sub>H<sub>25</sub>ClPO<sub>2</sub>: 531,1275; encontrada: 531,1265.

## 1.11. Síntese de 2'-hidroxicalconas

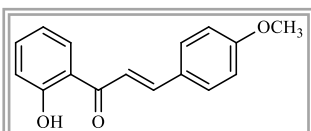
O método de síntese utilizado para a obtenção destes compostos encontra-se descrito na literatura.<sup>120,134</sup>

**2'-Hidroxicalcona (21a)**, sólido amarelo, **p.f.** 89 °C (lit.<sup>120</sup> 81-83 °C)



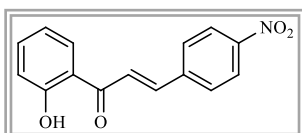
**RMN de <sup>1</sup>H (300,132 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 6,96 (ddd, 1H, H-5', *J* 1,2; 7,0 e 8,2 Hz); 7,04 (dd, 1H, H-3', *J* 1,2 e 8,2 Hz); 7,43-7,47 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,51 (ddd, 1H, H-4', *J* 1,2; 7,0 e 8,2 Hz); 7,67 (d, 1H, H-2, *J* 15,5 Hz); 7,66-7,69 (m, 2H, H-2'',6''); 7,93 (d, 1H, H-3, *J* 15,5 Hz); 7,94 (dd, 1H, H-6', *J* 1,2 e 8,2 Hz); 12,82 (s, 1H, 1-OH) ppm.

**2'-Hidroxi-4-metoxicalcona (21b)**, sólido amarelo, **p.f.** 92-93 °C (lit.<sup>120</sup> 89-91 °C)



**RMN de <sup>1</sup>H (300,132 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 3,23 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 6,94 (ddd, 1H, H-5', *J* 1,3; 7,1 e 8,4 Hz); 6,96 (dd, 2H, H-3'',5'', *J* 2,5 e 9,3 Hz); 7,03 (dd, 1H, H-3', *J* 1,3 e 8,4 Hz); 7,50 (ddd, 1H, H-4', *J* 1,3; 7,1 e 8,4 Hz); 7,55 (d, 1H, H-2, *J* 16,0 Hz); 7,65 (dd, 2H, H-2'',6'', *J* 2,5 e 9,3 Hz); 7,92 (d, 1H, H-3, *J* 16,0 Hz); 7,93 (dd, 1H, H-6', *J* 1,3 e 8,4 Hz); 12,95 (s, 1H, 1-OH) ppm.

**2'-Hidroxi-4-nitrocalcona (21c)**, sólido amarelo, **p.f.** 211-212 °C<sup>134</sup>

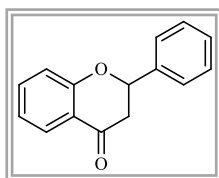


**RMN de <sup>1</sup>H (300,132 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 6,99 (ddd, 1H, H-5', *J* 1,2; 7,2 e 8,2 Hz); 7,07 (dd, 1H, H-3', *J* 1,2 e 8,2 Hz); 7,55 (ddd, 1H, H-4', *J* 1,2; 7,2 e 8,2 Hz); 7,77 (d, 1H, H-2, *J* 15,5 Hz); 7,83 (dd, 2H, H-2'',6'', *J* 2,0 e 9,0 Hz); 7,92 (dd, 1H, H-6', *J* 1,2 e 8,2 Hz); 7,93 (d, 1H, H-3, *J* 15,5 Hz); 8,30 (dd, 2H, H-3'',5'', *J* 2,0 e 9,0 Hz); 12,60 (s, 1H, OH) ppm.

## 1.12. Síntese de flavanonas

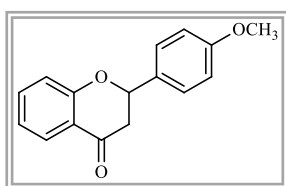
A 2'-hidroxicalcona **21** (30 mg, 0,13 mmol) em metanol (2 mL) e diclorometano (2 mL) foi adicionada esponja de protões (0,29 mmol). A reação esteve sob refluxo durante 23 a 29 horas sob atmosfera de azoto, findo este tempo a mistura reacional é vertida sobre água (10 mL) e acidificada com uma solução diluída de ácido clorídrico (10 %) a pH  $\approx$  5. Foi feita uma extração com diclorometano (3 x 20 mL) e a fase orgânica foi seca utilizando sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado no evaporador rotativo. Por cromatografia preparativa utilizando uma mistura de eluentes diclorometano/éter de petróleo (9:1) foi possível isolar 2 manchas. O produto maioritário da reação é a flavanona pretendida **32**, com rendimentos de 57-70%, sendo o outro composto a calcona de partida.<sup>120</sup>

**Flavanona (32a)**, sólido branco,  $\eta$  70%, **p.f.** 76-77 °C (lit.<sup>120</sup> 70-71 °C)



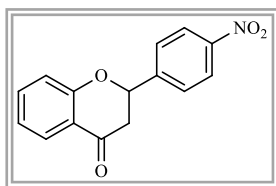
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,132 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,90 (dd, 1H, H-3,  $J$  2,3 e 16,3 Hz); 3,11 (dd, 1H, H-3,  $J$  13,0 e 16,3 Hz); 5,50 (dd, 1H, H-2,  $J$  2,3 e 13,0 Hz); 7,06 (dd 1H, H-8,  $J$  1,3 e 8,1 Hz); 7,07 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,3; 7,1 e 8,1 Hz); 7,39-7,53 (m, 5H, H-2',3',4',5',6'); 7,52 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,3; 7,1 e 8,1 Hz); 7,94 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,1 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  44,7 (C-3); 79,6 (C-2); 118,1 (C-8); 121,0 (C-4a); 121,6 (C-6); 126,1 (C-3',5'); 127,0 (C-5); 128,8 (C-4'); 128,9 (C-2',6'); 136,2 (C-7); 138,7 (C-1'); 165,5 (C-8a); 192,0 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )**  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_2$ : 224,0837; encontrado: 224,0837.

**4'-Metoxiflavanona (32b)**, sólido amarelo,  $\eta$  57%, **p.f.** 87-88 °C (lit.<sup>120</sup> 85-87 °C)



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,132 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,87 (dd, 1H, H-3,  $J$  2,8 e 16,7 Hz); 3,12 (dd, 1H, H-3,  $J$  13,0 e 16,7 Hz); 3,84 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 5,44 (dd, 1H, H-2,  $J$  2,8 e 13,0 Hz); 6,97 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  2,1 e 9,0 Hz); 7,04 (d largo, 1H, H-8,  $J$  8,1 Hz); 7,06 (ddlargo, 1H, H-6,  $J$  7,0 e 8,1 Hz); 7,42 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  2,1 e 9,0 Hz); 7,51 (ddlargo, 1H, H-7,  $J$  7,0 e 8,1 Hz); 7,94 (dlargo, 1H, H-5,  $J$  8,1 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  44,4 (C-3); 55,4 (4'- $\text{OCH}_3$ ); 79,3 (C-2); 114,2 (C-3',5'); 118,1 (C-8); 120,8 (C-4a); 121,5 (C-6); 127,0 (C-5); 127,7 (C-2',6'); 130,7 (C-1'); 136,2 (C-7); 159,9 (C-4'); 161,6 (C-8a); 192,3 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )**  $m/z$  (%): 255,1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (63), 277,1 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (80).

**4'-Nitroflavanona (32c)**, sólido branco,  $\eta$  69%, **p.f.** 165-166 °C

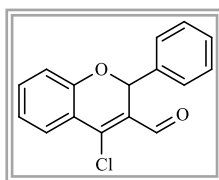


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,132 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,99 (qd, 2H, H-3,  $J$  16,8 Hz); 5,62 (dd, 1H, H-2,  $J$  4,2 e 12,0 Hz); 7,10 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,1 Hz); 7,13 (ddlargo, 1H, H-6,  $J$  1,8 e 8,1 Hz); 7,58 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,8; 7,0 e 8,1 Hz); 7,69 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  2,2 e 9,1 Hz); 7,95 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,8 e 8,1 Hz); 8,31 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  2,2 e 9,1 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  44,6 (C-3); 78,3 (C-2); 118,1 (C-8); 120,2 (C-4a); 122,2 (C-6); 124,1 (C-3',5'); 126,8 (C-2',6'); 127,2 (C-5); 136,5 (C-7); 145,8 (C-4'); 146,1 (C-1'); 160,9 (C-8a); 190,7 (C-4) ppm. **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  (%):** 270,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (10).

### 1.13. Síntese de 2-aryl-4-cloro-2H-cromeno-3-carbaldeídos

Num banho de gelo adicionou-se  $\text{POCl}_3$  (0,70 mmol) a DMF seca (10 mL) e deixou-se sob agitação em atmosfera de azoto durante aproximadamente 15 minutos. Após este período foi adicionada a flavanona adequada **32** (21 mg; 0,10 mmol) e a reação esteve sob agitação a 60 °C durante 10 a 12 horas. Findo este tempo foi vertido em água (50 mL) e gelo (50 g), o pH foi acertado para valores de 5 utilizando uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  ou  $\text{KHCO}_3$ . O sólido obtido foi filtrado, dissolvido em diclorometano (50 mL) sendo esta fase orgânica lavada com água (3 x 50 mL). A fase orgânica foi evaporada e purificada por cromatografia de camada fina preparativa utilizando como eluente o  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  tendo-se obtido os compostos desejados **105a** (25 mg, 95%), **105b** (23 mg, 77%) e **105c** (21 mg, 66%).

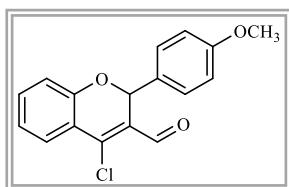
**4-Cloro-2-fenil-2H-cromeno-3-carbaldeído (105a)**, sólido amarelo, **p.f.** 101-103 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,132 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,40 (s, 1H, H-2); 6,89 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,3 e 8,1 Hz); 7,03 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,3; 7,1 e 8,1 Hz); 7,25-7,31 (m, 5H, H-2',3',4',5',6'); 7,35 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,3; 7,1 e 8,1 Hz); 7,72 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,1 Hz); 10,30 (s, 1H, 3-CHO) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  75,0 (C-2); 117,4 (C-8); 120,0 (C-4a); 122,0 (C-6); 126,6 (C-5); 126,8 (C-2',6'); 128,5 (C-3',5'); 128,8 (C-4'); 134,5 (C-7); 138,1 (C-1'); 143,9 (C-4); 155,1 (C-8a); 188,2 (3-CHO) ppm. **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  (%):** 271,1  $\text{Cl}^{35} [\text{M}+\text{H}]^+$  (36); 272,1  $\text{Cl}^{37} [\text{M}+\text{H}]^+$  (26); 293,1  $\text{Cl}^{35} [\text{M}+\text{Na}]^+$  (70). **MS (EI $^+$ )  $m/z$**  calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{O}_2^{35}\text{Cl}$ :

270,0448; encontrado: 270,0441. Calculada para  $C_{16}H_{11}O_2^{37}Cl$ : 272,0418; encontrado 272,0409.

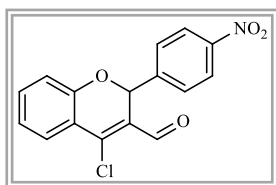
**4-Cloro-2-(4-metoxifenil)-2H-cromeno-3-carbaldeído (105b)**, sólido amarelo, **p.f.** 78-80 °C



**RMN de  $^1H$  (300,132 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  3,74 (s, 3H, 4'- $OCH_3$ ); 6,33 (s, 1H, H-2); 6,79 (dlargo, 2H, H-3',5',  $J$  9,2 Hz); 6,85 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 7,02 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,3; 7,1 e 8,0 Hz); 7,22 (dlargo, 2H, H-2',6',  $J$  9,2 Hz); 7,33 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,3; 7,1 e 8,0

Hz); 7,73 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 10,27 (s, 1H, 3-CHO) ppm. **RMN de  $^{13}C$  (75,47 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  55,2 (4'- $OCH_3$ ); 74,9 (C-2); 113,9 (C-3',5'); 117,5 (C-8); 120,0 (C-4a); 121,9 (C-6); 126,4 (C-5); 126,9 (C-3); 128,3 (C-2',6'); 130,1 (C-1'); 134,4 (C-7); 143,6 (C-4'); 143,9 (C-4); 155,0 (C-8a); 188,1 (3-CHO) ppm. **MS ( $ESI^+$ )  $m/z$  (%):** 303,1  $Cl^{37} [M+H]^+$  (100); 323,1  $Cl^{35} [M+Na]^+$  (40). **MS ( $EI^+$ )  $m/z$**  calculada para  $C_{17}H_{13}^{35}ClO_3$ : 300,0553. Encontrada: 300,0563. Calculada para  $C_{17}H_{13}^{37}ClO_3$ : 302,0524. Encontrada: 302,0527.

**4-Cloro-2-(4-nitrofenil)-2H-cromeno-3-carbaldeído (105c)**, sólido amarelo, **p.f.** 137-138 °C



**RMN de  $^1H$  (300,132 MHz,  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  6,47 (s, 1H, H-2); 6,97 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,3 e 8,1 Hz); 7,08 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,3; 7,1 e 8,1 Hz); 7,42 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,3; 7,1 e 8,1 Hz); 7,47 (dlargo, 2H, H-2',6',  $J$  9,0 Hz); 7,74 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,1 Hz); 8,13 (dlargo, 2H, H-

3',5',  $J$  9,0 Hz); 10,32 (s, 1H, 3-CHO) ppm. **RMN de  $^{13}C$  (75,47 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  73,8 (C-2); 117,4 (C-8); 119,0 (C-4a); 122,7 (C-6); 123,8 (C-3',5'); 126,0 (C-3); 126,9 (C-5); 127,6 (C-2',6'); 135,1 (C-7); 144,5 (C-4); 145,6 (C-1'); 147,2 (C-4'); 154,6 (C-8a); 188,1 (3-CHO) ppm. **MS ( $ESI^+$ )  $m/z$  (%):** 316,1  $Cl^{35} [M+H]^+$  (100); 318,1  $Cl^{37} [M+H]^+$  (40); 338,1  $Cl^{35} [M+Na]^+$  (29). **MS ( $EI^+$ )  $m/z$**  calculada para  $C_{16}H_{10}^{35}ClNO_4$ : 315,0298. Encontrada: 315,0304. Calculada para  $C_{16}H_{10}^{37}ClNO_4$ : 317,0269. Encontrada: 317,0278.

## 1.14. Síntese de (*E*)-3-estirilflavonas

### 1.14.1. Por reação de Wittig

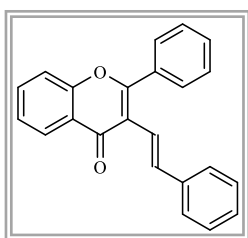
A uma suspensão de brometo de (flavon-3-ilmetil)trifenilfosfônio adequado (**104**) (0,022 mmol), em tetra-hidrofurano (20 mL), adicionou-se hidreto de sódio (0,5 mg, 0,022 mmol), ficando a mistura reacional a agitar sob atmosfera de azoto durante 50 minutos (a cor da solução mudou de amarelo para vermelho alaranjado e a solução fica límpida). Após este tempo adicionou-se o benzaldeído **20** (2,3 µL, 0,022 mmol) e a reação permaneceu à temperatura ambiente durante 2,5 h (ver Tabela 12 da página 73). Por tlc verificou-se o desaparecimento do reagente de partida e formação do composto pretendido tendo sido terminada. Após este período a mistura reacional foi vertida sobre água (40 mL) e gelo (40 g) e pH ajustado para valores 5 com ácido clorídrico (10%). Os sólidos obtidos foram filtrados, dissolvido em diclorometano (20 mL) e a fase orgânica lavado com água (3 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e evaporado a securo no evaporador rotativo. Procedeu-se a purificação dos compostos da mistura por cromatografia de camada fina preparativa usando misturas de solventes na purificação: usou-se primeiro diclorometano:hexano (7:3) e depois 8:2. As 3-(2-arylvinil)flavonas pretendidas foram obtidas com rendimentos bons a muito bons, **58a** (70% , 5 mg), **58c** (45%, 3,5 mg), **58d** (55%, 4,3 mg), **58e** (67%, 5,4 mg), **58f** (80%, 6,2 mg), **58v** (65%, 5,3 mg).

### 1.14.2. Por reação de Heck

A mistura da 3-bromoflavona adequada (**101a-i**) (0,296 mmol), carbonato de potássio (123 mg, 0,888 mmol), brometo de tetrabutilamônio (238 mg, 0,740 mmol), acetato de paládio (9,97 mg, 0,044 mmol) em DMF (6 mL) foi adicionado um excesso de estireno adequado (1,48 mmol). A reação esteve sob irradiação micro-ondas, a uma potência de 300 W durante 5 a 10 minutos (vaso aberto). A mistura foi despejada sobre água (30 mL) e gelo (30 g), extraída com éter etílico (3 x 30 mL) e o solvente evaporado à securo no evaporador rotativo. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (10 mL) e a solução resultante lavada com água (3 x 20 mL), seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado no evaporador rotativo. Após purificação por cromatografia de camada fina preparativa utilizando como eluente primeiramente diclorometano:hexano (8:2) e

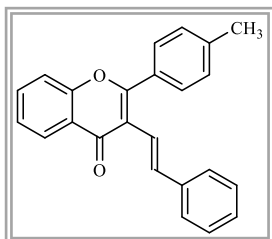
depois diclorometano foi possível isolar os compostos pretendidos. As 3-(2-arilvinil)flavonas pretendidas foram obtidas com bons rendimentos **58a** (72%, 69 mg), **58b** (70%, 76 mg) **58c** (69%, 72 mg), **58d** (62%, 66 mg), **58** (50%, 55 mg), **58f** (73%)

**(E)-3-(2-Fenilvinil)flavona (58a)**, sólido amarelo claro, **p.f.** 166-168 °C (lit.<sup>69b</sup> 168 °C)



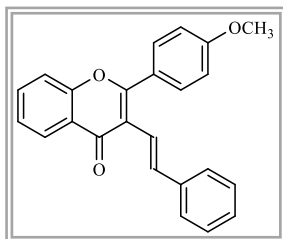
**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 6,83 (d, 1H, H-α, *J* 16,3 Hz); 7,21-7,28 (m, 1H, H-4''); 7,30 (dlargo, 2H, H-3'',5'', *J* 7,4 Hz); 7,37-7,40 (m, 2H, H-2'',6''); 7,43 (ddlargo, 1H, H-6, *J* 7,1 e 8,5 Hz); 7,50 (dlargo, 1H, H-8, *J* 8,5 Hz); 7,55-7,57 (m, 2H, H-3',5'); 7,69 (ddd, 1H, H-7, *J* 1,4; 7,1 e 8,5 Hz); 7,74-7,77 (m, 2H, H-2',6'); 8,03 (d, 1H, H-β, *J* 16,3 Hz); 8,33 (dd, 1H, H-5, *J* 1,4 e 8,5 Hz) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (125,77 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 117,6 (C-3); 117,8 (C-8); 120,1 (C-α); 123,5 (C-4a); 125,1 (C-6); 126,3 (C-5); 126,5 (C-2'',6''); 127,5 (C-4''); 128,5 (C-3',5'); 128,6 (C-3'',5''); 129,8 (C-2',6'); 130,7 (C-4'); 133,2 (C-1'); 133,5 (C-7); 134,4 (C-β); 138,2 (C-1''); 155,4 (C-8a); 163,1 (C-2); 177,5 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* (%)**: 325,1 [M+H]<sup>+</sup> (43), 347,1 [M+Na]<sup>+</sup> (80). **MS (EI<sup>+</sup>) *m/z* calculado para C<sub>23</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>:** 324,1154; encontrado: 324,1150.

**(E)-3-(2-Fenilvinil)-4'-metilflavona (58b)**, sólido amarelo, **p.f.** 120-122 °C



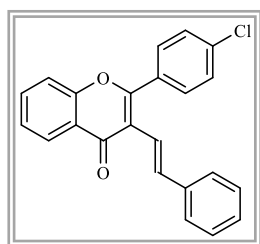
**RMN de <sup>1</sup>H (300,132 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 2,48 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>); 6,84 (d, 1H, H-α, *J* 16,3 Hz); 7,19-7,30 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,32 (dlargo, 2H, H-3',5', *J* 9,0 Hz); 7,38 (dlargo, 2H, H-2'',6'', *J* 8,7 Hz); 7,45 (ddlargo, 1H, H-6, *J* 7,0 e 8,2 Hz); 7,48 (dlargo, 1H, H-8, *J* 8,2 Hz); 7,64-7,67 (m, 2H, H-2',6'); 7,69 (ddd, 1H, H-7, *J* 1,7; 7,0 e 8,2 Hz); 8,04 (d, 1H, H-β, *J* 16,3 Hz); 8,32 (dd, 1H, H-5, *J* 1,7 e 8,2 Hz) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz, CDCl<sub>3</sub>):** δ 21,6 (4'-CH<sub>3</sub>); 117,3 (C-3); 117,8 (C-8); 120,3 (C-α); 123,5 (C-4a); 125,0 (C-6); 126,2 (C-5); 126,5 (C-2'',6''); 127,4 (C-3'',5''); 128,5 (C-4''); 129,2 (C-3',5'); 129,8 (C-2',6'); 130,3 (C-1'); 133,4 (C-7); 134,1 (C-β); 138,3 (C-1''); 141,2 (C-4'); 155,4 (C-8a); 163,3 (C-2); 177,5 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* (%)**: 339,1 [M+H]<sup>+</sup> (100); 361,1 [M+Na]<sup>+</sup> (23). **Anal. Calculada para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O<sub>2</sub>:** C, 84,66%; H, 5,37%. Encontrada: C, 85,18%; H, 5,36 %.

**(E)-3-(2-Fenilvinil)-4'-metoxiflavona (58c)**, sólido amarelo, **p.f.** 174-176 °C



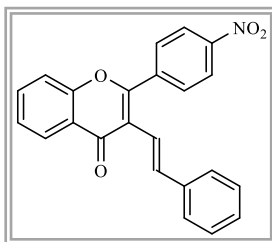
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,91 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 6,84 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,1 Hz); 7,05 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  2,1 e 9,2 Hz); 7,20-7,25 (m, 1H, H-4''); 7,31 (t, 2H, H-3'',5'',  $J$  7,4 Hz); 7,39-7,42 (m, 2H, H-2'',6''); 7,43 (ddlargo, 1H, H-6,  $J$  1,6 e 8,1 Hz); 7,48 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,1 Hz); 7,67 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,6; 7,1 e 8,1 Hz); 7,73 (dd, 2H, H-2',6'  $J$  2,1 e 9,2 Hz); 8,04 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,1 Hz); 8,31 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,6 e 8,1 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,5 (4'- $\text{OCH}_3$ ); 113,9 (C-3',5'); 116,9 (C-3); 117,8 (C-8); 120,4 (C- $\alpha$ ); 123,5 (C-4a); 124,9 (C-6); 125,4 (C-1'); 126,2 (C-5); 126,4 (C-2'',6''); 127,4 (C-4''); 128,5 (C-3'',5''); 131,6 (C-2',6'); 133,3 (C-7); 134,0 (C- $\beta$ ); 138,3 (C-1''); 155,3 (C-8a); 161,5 (C-4'); 163,0 (C-2); 177,5 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )**  $m/z$  (%): 355,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100); 377,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (23). **MS ( $\text{EI}^+$ )**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_3$ : 354,1256; encontrado: 354,1255.

**(E)-4'-Cloro-3-(2-fenilvinil)flavona (58d)**, sólido amarelo, **p.f.** 158-160 °C



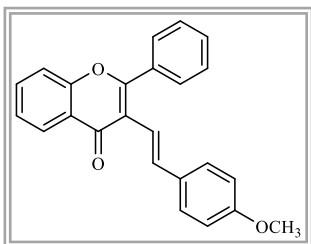
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,77 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,3 Hz); 7,24-7,26 (m, 1H, H-4''); 7,30 (t, 2H, H-3'',5'',  $J$  7,2 Hz); 7,38-7,41 (m 2H, H-2'',6''); 7,43 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,7; 7,1 e 8,2 Hz); 7,48 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,2 Hz); 7,52 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  1,8 e 8,5 Hz); 7,68 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,7; 7,1 e 8,2 Hz); 7,70 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  1,8 e 8,5 Hz); 8,00 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,3 Hz); 8,31 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,7 e 8,2 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  117,8 (C-3); 117,9 (C-8); 119,5 (C- $\alpha$ ); 123,5 (C-4a); 125,2 (C-6); 126,3 (C-5); 126,5 (C-2'',6''); 127,7 (C-4''); 128,6 (C-3'',5''); 128,9 (C-2',6'); 131,2 (C-3',5'); 133,6 (C-7); 134,9 (C- $\beta$ ); 135,0 (C-1'); 136,9 (C-4'); 137,9 (C-1''); 155,2 (C-8a); 161,5 (C-2); 177,2 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )**  $m/z$  (%): 359,1  $^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100), 361,1  $^{37}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  (32); 381,1  $^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (50); 361,1  $^{37}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (15). **Anal. Calculada** para  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{ClO}_2$ : C, 76,99%; H, 4,21%. Encontrada: C, 76,62%; H, 4,52 %.

**(E)-3-(2-Fenilvinil)-4'-nitroflavona (58e)**, sólido laranja, **p.f.** 174-176 °C



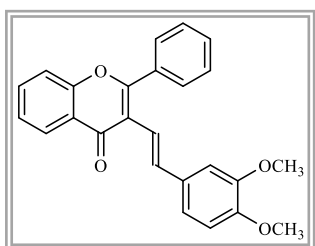
**RMN de  $^1\text{H}$  (300, 13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,72 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,2 Hz); 7,26-7,30 (m, 1H, H-4''); 7,33 (t, 2H, H-3'',5'',  $J$  7,2 Hz); 7,37-7,40 (m, 2H, H-2'',6''); 7,48 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,7; 7,2 e 8,3 Hz); 7,52 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,7 e 7,2 Hz); 7,73 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,7; 7,2 e 8,3 Hz); 7,95 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,2 Hz); 7,97 (dd, 2H, H-2',6';  $J$  2,0 e 9,1 Hz); 8,33 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,7 e 7,2 Hz); 8,40 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  2,0 e 9,1 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  117,8 (C-8); 118,6 (C- $\alpha$ ); 118,9 (C-3); 123,4 (C-4a); 123,7 (C-3',5'); 125,5 (C-6); 126,4 (C-5); 126,6 (C-2'',6''); 128,1 (C-4''); 128,7 (C-3'',5''); 130,9 (C-2',6'); 133,9 (C-7); 137,5 (C-1''); 136,3 (C- $\beta$ ); 139,2 (C-1'); 148,7 (C-4'); 155,4 (C-8a); 159,6 (C-2); 177,1 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%):** 370,1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (60); 392,1 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (99). **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ :** 369,1001; encontrado: 369,1003.

**(E)-3-[2-(4-Metoxifenil)vinil]flavona (58f)**, sólido amarelo, **p.f.** 110-112 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,80 (s, 3H, 4''- $\text{OCH}_3$ ); 6,70 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,1 Hz); 6,84 (dd, 2H, H-3'',5'',  $J$  2,1 e 9,2 Hz); 7,32 (dd, 2H, H-2'',6'',  $J$  2,1 e 9,2 Hz); 7,43 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,7; 7,1 e 8,0 Hz); 7,48 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,7 e 8,0 Hz); 7,54-7,56 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,67 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,7; 7,1 e 8,0 Hz); 7,74-7,77 (m, 2H, H-2',6'); 8,00 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,1 Hz); 8,32 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,7 e 8,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,3 (4''- $\text{OCH}_3$ ); 114,0 (C-3'',5''); 117,0 (C-3); 117,8 (C-8); 118,0 (C- $\alpha$ ); 123,5 (C-4a); 125,0 (C-6); 126,2 (C-5); 127,7 (C-2'',6''); 128,5 (C-3',5'); 129,8 (2',6'); 130,6 (C-4'); 131,0 (C-1''); 133,3 (C-1'); 133,4 (C-7); 133,9 (C- $\beta$ ); 155,4 (C-8a); 159,2 (C-4''); 162,5 (C-2); 177,6 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%):** 355 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100). **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{O}_3$ :** 354,1256; encontrado: 324,1254.

**(E)-3-[2-(3,4-Dimetoxifenil)vinil]flavona (58g)**, sólido amarelo,  $\eta$  63% (72 mg), **p.f.** 186-187 °C (lit.<sup>69b</sup> 183 °C)

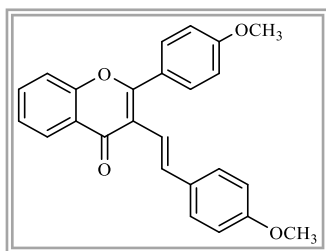


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,86 (s, 3H, 4''- $\text{OCH}_3$ ); 3,88 (s, 3H, 3''- $\text{OCH}_3$ ); 6,72 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,2 Hz); 6,82 (d, 1H, H-5'',  $J$  8,1 Hz); 6,93 (d, 1H, H-2'',  $J$  1,6 Hz); 6,95 (dd, 1H, H-



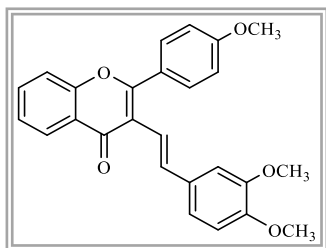
6'',  $J$  1,6 e 8,1 Hz); 7,44 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,7; 7,1 e 8,3 Hz); 7,51 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,7 e 8,3 Hz); 7,53 – 7,58 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,69 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,7; 7,1 e 8,3 Hz); 7,76 – 7,79 (m, 2H, H-2',6'); 7,95 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,2 Hz); 8,33 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,7 e 8,3 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,8 (4''-OCH<sub>3</sub>); 55,9 (3''-OCH<sub>3</sub>); 109,3 (C-2''); 111,2 (C-5''); 117,8 (C-3); 117,9 (C-8); 118,3 (C- $\alpha$ ); 119,3 (C-6''); 123,5 (C-4a); 125,1 (C-6); 126,3 (C-5); 128,4 (C-3',5'); 129,9 (C-2',6'); 130,6 (C-4'); 131,3 (C-1''); 133,3 (C-1'); 133,4 (C-7); 134,1 (C- $\beta$ ); 148,8 (C-3''); 148,9 (C-4''); 155,4 (C-8a); 162,5 (C-2); 177,6 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)**: 385,1 [M+H]<sup>+</sup> (100); 407,1 [M+Na]<sup>+</sup> (20). **Anal. Calculada** para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>: C, 78,11%; H, 5,24%. Encontrada: C, 78,15%; H, 5,31 %.

**(E)-3-[2-(4-Metoxifenil)vinil]-4'-metoxiflavona (58h)**, sólido amarelo,  $\eta$  69% (78 mg), p.f. 130-132 °C.



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,81 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,91 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 6,71 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,3 Hz); 6,85 (dd, 2H, H-3'',5'',  $J$  2,3 e 9,2 Hz); 7,05 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  2,3 e 9,2 Hz); 7,35 (dd, 2H, H-2'',6'',  $J$  2,3 e 9,2 Hz); 7,41 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,7; 7,0 e 8,0 Hz); 7,47 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,7 e 8,0 Hz); 7,66 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,7; 7,0 e 8,0 Hz); 7,72 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  2,3 e 9,2 Hz); 7,98 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,3 Hz); 8,31 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,7 e 8,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,2 (4''-OCH<sub>3</sub>); 55,4 (4'-OCH<sub>3</sub>); 113,9 (C-3',5'); 114,0 (C-3'',5''); 117,2 (C-3); 117,7 (C-8); 118,3 (C- $\alpha$ ); 123,5 (C-4a); 124,8 (C-1'); 125,5 (C-6); 126,2 (C-5); 127,6 (2'',6''); 131,2 (C-1''); 131,5 (C-2',6'); 133,2 (C- $\beta$ ); 133,5 (C-7); 155,3 (C-8a); 159,1 (C-4''); 161,4 (C-4'); 162,5 (C-2); 177,5 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)**: 385 [M+H]<sup>+</sup> (100); 407 [M+Na]<sup>+</sup> (17). **MS (EI<sup>+</sup>)  $m/z$**  calculado para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>: 384,1362; encontrado: 384,1367.

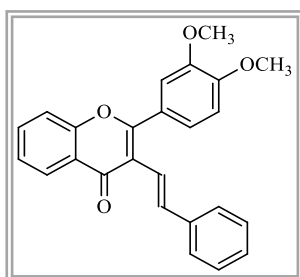
**(E)-3-[2-(3,4-Dimetoxifenil)vinil]-4'-metoxiflavona (58i)**, sólido amarelo,  $\eta$  66% (81 mg), p.f. 134-136 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,87 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3,88 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,91 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 6,72 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,1 Hz); 6,83 (d, 1H, H-5'',  $J$  8,2 Hz); 7,00 (d, 1H, H-2'',  $J$  2,0 Hz); 6,97 (dd, 1H, H-6'',  $J$  2,0 e 8,2 Hz); 7,05 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  2,3 e 9,2 Hz); 7,42 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,7; 7,0 e 8,1 Hz);

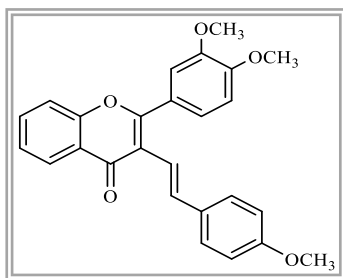
7,48 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,7 e 8,1 Hz); 7,68 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,7; 7,0 e 8,1 Hz); 7,74 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  2,3 e 9,2 Hz); 7,95 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,1 Hz); 8,30 (dd, 2H, H-5,  $J$  1,7 e 8,1 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,5 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (4''-OCH<sub>3</sub>); 55,9 (3''-OCH<sub>3</sub>); 109,5 (C-2''); 111,2 (C-5''); 113,8 (C-3',5'); 117,1 (C-3); 117,7 (C-8); 118,6 (C- $\alpha$ ); 119,1 (C-6''); 123,4 (C-4a); 124,9 (C-6); 125,5 (C-1'); 126,2 (C-5); 131,5 (C-1''); 131,6 (C-2',6''); 133,3 (C-7); 133,7 (C- $\beta$ ); 148,7 (C-4''); 148,9 (C-3''); 155,3 (C-8a); 161,4 (C-4'); 162,5 (C-2); 177,5 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)**: 415 [M+H]<sup>+</sup> (100), 437 [M+Na]<sup>+</sup> (60). **MS (EI<sup>+</sup>)  $m/z$**  calculado para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>: 414,1469; encontrado: 414,1467.

**(E)-3-(2-Fenilvinil)-3',4'-dimetoxiflavona (58j)**, sólido amarelo,  $\eta$  45% (51 mg), **p.f.** 153-155 °C (lit.<sup>69b</sup> 154 °C)



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,90 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 6,88 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,3 Hz); 7,02 (d, 1H, H-5',  $J$  8,2 Hz); 7,20-7,25 (m, 1H, H-4''); 7,29 (d, 1H, H-2',  $J$  2,0 Hz); 7,31 (t, 2H, H-3'',5'',  $J$  7,4 Hz); 7,38 (dd, 1H, H-6',  $J$  2,0 e 8,2 Hz); 7,41 (dlargo, 2H, H-2'',6'',  $J$  9,0 Hz); 7,43 (ddlargo, 1H, H-6,  $J$  7,0 e 8,0 Hz); 7,48 (d largo, 1H, H-8,  $J$  8,0 Hz); 7,68 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,7; 7,0 e 8,0 Hz); 8,02 (d, 1H, H- $\beta$   $J$  16,3 Hz); 8,32 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,7 e 8,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  56,0 (4'-OCH<sub>3</sub>); 56,1 (3'-OCH<sub>3</sub>); 110,7 (C-5'); 112,5 (C-2'); 117,0 (C-3); 117,8 (C-8); 120,4 (C- $\alpha$ ); 123,5 (C-4a); 123,52 (C-6'); 125,0 (C-6); 125,5 (C-1'); 126,2 (C-5); 126,3 (C-2'',6''); 127,4 (C-4''); 128,6 (C-3'',5''); 133,4 (C-7); 133,9 (C- $\beta$ ); 138,2 (C-1''); 148,7 (C-3'); 151,1 (C-4'); 155,3 (C-8a); 162,9 (C-2); 177,4 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)**: 385,1 [M+H]<sup>+</sup> (100); 407,1 [M+Na]<sup>+</sup> (17). **Anal. calculada** para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>: C, 78,11%; H, 5,24%. Encontrada: C, 78,15%; H, 5,31 %.

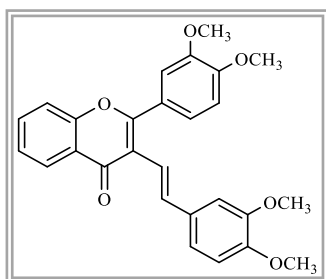
**(E)-3',4'-Dimetoxi-3-[2-(4-metoxifenil)vinil]flavona (58k)**, sólido amarelo,  $\eta$  40% (49 mg), **p.f.** 161-163 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,81 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,90 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 4,00 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 6,74 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,3 Hz); 6,86 (dd, 2H, H-3'',5'',  $J$  2,3 e 9,2 Hz); 7,02 (d, 1H, H-5',  $J$  8,2 Hz); 7,29 (d, 1H, H-2',  $J$  2,0 Hz); 7,34 (dd, 2H, H-2'',6'',  $J$  2,3 e 9,2 Hz); 7,38 (dd, 1H, H-6',  $J$  2,0 e 8,2 Hz);

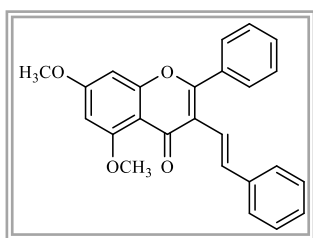
7,42 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,7; 7,1 e 8,1 Hz); 7,50 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,7 e 8,1 Hz); 7,68 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,7; 7,1 e 8,1 Hz); 7,97 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,3 Hz); 8,31 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,7 e 8,1 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  53,4 ( $4''\text{-OCH}_3$ ); 55,3 ( $4'\text{-OCH}_3$ ); 56,1 ( $3'\text{-OCH}_3$ ); 110,7 (C-5'); 112,6 (C-2'); 114,0 (C-3'',5''); 117,3 (C-3); 117,8 (C-8); 118,3 (C- $\alpha$ ); 123,4 (C-6'); 123,5 (C-4a); 124,9 (C-6); 125,7 (C-1'); 126,2 (C-5); 127,6 (C-2'',6''); 131,0 (C-1''); 133,3 (C-7); 133,5 (C- $\beta$ ); 148,7 (C-3'); 150,9 (C-4'); 155,3 (C-8a); 159,2 (C-4''); 162,3 (C-2); 177,5 (C-4) ppm. **MS (ESI)  $m/z$  (%)**: 415  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_5$ :** 414,1467; encontrado: 414,1466.

**(*E*)-3',4'-Dimetoxi-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]flavona (58l)**, sólido amarelo,  $\eta$  43% (56 mg), **p.f.** 137-139 °C (lit.<sup>69b</sup> 138°C)



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,87 (s, 3H,  $3''\text{-OCH}_3$ ); 3,88 (s, 3H,  $4''\text{-OCH}_3$ ); 3,90 (s, 3H,  $4'\text{-OCH}_3$ ); 3,99 (s, 3H,  $3'\text{-OCH}_3$ ); 6,75 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,3 Hz); 6,82 (d, 1H, H-5'',  $J$  8,2 Hz); 6,97 (d, 1H, H-2'',  $J$  2,0 Hz); 7,00 (dd, 1H, H-6'',  $J$  2,0 e 8,2 Hz); 7,01 (d, 1H, H-5',  $J$  8,2 Hz); 7,31 (d, 1H, H-2',  $J$  2,0 Hz); 7,40 (dd, 1H, H-6',  $J$  2,0 e 8,2 Hz); 7,42 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,7; 7,1 e 8,2 Hz); 7,50 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,7 e 8,2 Hz); 7,68 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,7; 7,1 e 8,2 Hz); 7,93 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,3 Hz); 8,31 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,7 e 8,2 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,8 ( $4''\text{-OCH}_3$ ); 55,9 ( $3''\text{-OCH}_3$ ); 56,0 ( $4'\text{-OCH}_3$ ); 56,1 ( $3'\text{-OCH}_3$ ); 109,4 (C-2''); 110,6 (C-5'); 111,2 (C-5''); 112,6 (C-2'); 117,2 (C-3); 117,8 (C-8); 118,6 (C- $\alpha$ ); 119,0 (C-6''); 123,4 (C-4a); 123,5 (C-6'); 124,9 (C-6); 125,6 (C-1'); 126,2 (C-5); 131,3 (C-1''); 133,3 (C-7); 133,8 (C- $\beta$ ); 148,70 (C-4''); 148,72 (C-3''); 148,9 (C-3'); 151,0 (C-4'); 155,3 (C-8a); 162,3 (C-2); 177,5 (C-4) ppm. **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  (%)**: 445,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (70); 467,2  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (65). **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{27}\text{H}_{24}\text{O}_6$ :** 444,1573; encontrado: 444,1575.

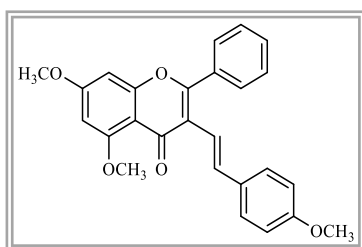
**(*E*)-3-(2-Fenilvinil)-5,7-dimetoxiflavona (58m)**, sólido amarelado,  $\eta$  40% (45 mg), **p.f.** 202-203 °C



**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  3,89 (s, 3H,  $7\text{-OCH}_3$ ); 3,99 (s, 3H,  $5\text{-OCH}_3$ ); 6,40 (d, 1H, H-6,  $J$  2,3 Hz); 6,48 (d, 1H, H-8,  $J$  2,3 Hz); 6,78 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,3 Hz); 7,21-7,37 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,51-7,54 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,72 (dd, 2H, H-2',6',  $J$  2,1 e 9,0 Hz);

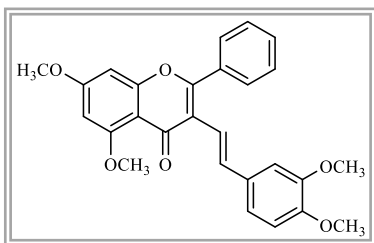
8,06 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,3 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$** :  $\delta$  55,7 (7-OCH<sub>3</sub>); 56,4 (5-OCH<sub>3</sub>); 92,3 (C-8); 96,3 (C-6); 108,9 (C-4a); 118,3 (C-3); 120,0 (C- $\alpha$ ); 126,4 (C-2'',6''); 127,2 (C-4''); 128,46 (C-3'',5''); 128,47 (C-3',5'); 129,7 (C-2',6'); 130,4 (C-4'); 133,1 (C-1'); 134,1 (C- $\beta$ ); 138,6 (C-1''); 158,9 (C-8a); 160,2 (C-2); 161,3 (C-5); 163,8 (C-7); 176,6 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (%): 385 [M+H]<sup>+</sup> (69); 407 [M+Na]<sup>+</sup> (5). **MS (EI<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculado para C<sub>25</sub>H<sub>20</sub>O<sub>4</sub>: 384,1362; encontrada: 384,1364.

**(E)-5,7-Dimetoxi-3-[2-(4-metoxifenil)vinil]flavona (58n)**, sólido amarelo,  $\eta$  32% (39 mg), **p.f.** 158-160 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,132 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  3,79 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 7-OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>); 6,39 (d, 1H, H-6,  $J$  2,3 Hz); 6,48 (d, 1H, H-8,  $J$  2,3 Hz); 6,66 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,3 Hz); 6,83 (dd, 2H, H-3'',5'',  $J$  2,5 e 9,2 Hz); 7,29 (dd, 2H, H-2'',6'',  $J$  2,5 e 9,2 Hz); 7,50-7,53 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,70-7,73 (m, 2H, H-2',6') ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  55,3 (4''-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (7-OCH<sub>3</sub>); 56,3 (5-OCH<sub>3</sub>); 92,2 (C-8); 96,1 (C-6); 108,9 (C-4a); 113,9 (C-3'',5''); 117,9 (C- $\alpha$ ); 118,4 (C-3); 127,6 (C-2'',6''); 128,4 (C-3',5'); 129,7 (C-2',6'); 130,3 (C-4'); 131,4 (C-1'); 133,2 (C-1''); 133,6 (C- $\beta$ ); 158,9 (C-4''); 159,0 (C-8a); 160,0 (C-2); 161,3 (C-5); 163,8 (C-7); 176,7 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (%): 415 [M+H]<sup>+</sup> (100). **MS (EI<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculado para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>: 414,1467; encontrado 414,1468.

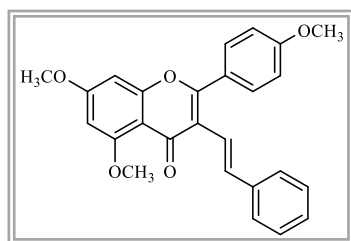
**(E)-5,7-Dimetoxi-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]flavona (58o)**, sólido amarelo claro,  $\eta$  41% (54 mg), **p.f.** 136-138 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  3,83 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,87 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 7-OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>); 6,39 (d, 1H, H-6,  $J$  2,3 Hz); 6,48 (d, 1H, H-8,  $J$  2,3 Hz); 6,67 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,3 Hz); 6,80 (d, 1H, H-5'',  $J$  8,5 Hz); 6,94 (d, 1H, H-2'',  $J$  2,0 Hz); 6,95 (dd, 1H, H-6'',  $J$  2,0 e 8,5 Hz); 7,51-7,55 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,72-7,75 (m, 2H, H-2',6') ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  55,7 (3''-OCH<sub>3</sub>); 55,9 (4''-OCH<sub>3</sub>); 56,5 (7-OCH<sub>3</sub>); 56,6 (5-OCH<sub>3</sub>); 92,0 (C-8); 96,0 (C-6); 109,2 (C-2''); 107,5 (C-

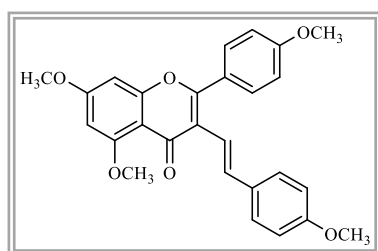
4a); 109,2 (C-2''); 111,1 (C-5''); 117,8 (C- $\alpha$ ); 118,4 (C-3); 119,3 (C-6''); 128,4 (C-3',5'); 129,7 (C-1''); 130,1 (C-2',6'); 130,6 (C-4'); 131,5 (C-1'); 134,3 (C- $\beta$ ); 148,7 (C-4''); 148,9 (C-3''); 159,4 (C-8a); 160,0 (C-2); 160,7 (C-5); 163,7 (C-7); 173,8 (C-4) ppm. **MS** (**ESI**<sup>+</sup>) *m/z* (%): 445,2 [M+H]<sup>+</sup> (100). **MS** (**EI**<sup>+</sup>) *m/z* calculado para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>O<sub>5</sub>: 444,1573; encontrado: 444,1568.

**(E)-3-(2-Fenilvinil)-5,7,4'-trimetoxiflavona (58p)**, sólido amarelo claro,  $\eta$  41% (50 mg), **p.f.** 158-160 °C



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,88 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,90 (s, 3H, 7-OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>); 6,38 (d, 1H, H-6, *J* 2,3 Hz); 6,48 (d, 1H, H-8, *J* 2,3 Hz); 6,79 (d, 1H, H- $\alpha$ , *J* 16,3 Hz); 7,03 (dd, 2H, H-3',5', *J* 2,5 e 9,3 Hz); 7,18-7,22 (m, 1H, H-4''); 7,30 (t, 2H, H-3'',5'', *J* 7,0 Hz); 7,38 (dlargo, 2H, H-2'',6'', *J* 9,0 Hz); 7,68 (dd, 2H, H-2',6', *J* 2,5 e 9,3 Hz); 8,08 (d, 1H, H- $\beta$ , *J* 16,3 Hz) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (125,77 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  55,4 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,7 (7-OCH<sub>3</sub>); 56,3 (5-OCH<sub>3</sub>); 92,3 (C-8); 96,0 (C-6); 108,8 (C-4a); 113,8 (C-3',5'); 117,6 (C-3); 120,4 (C- $\alpha$ ); 125,3 (C-1'); 126,4 (C-2'',6''); 127,1 (C-4''); 128,5 (C-3'',5''); 131,4 (C-2',6'); 133,7 (C- $\beta$ ); 138,7 (C-1''); 148,7 (C-3'); 150,8 (C-4'); 158,9 (C-8a); 160,5 (C-2); 161,2 (C-5); 163,7 (C-7); 176,6 (C-4) ppm. **MS** (**ESI**<sup>+</sup>) *m/z* (%): 415,1 [M+H]<sup>+</sup> (100).

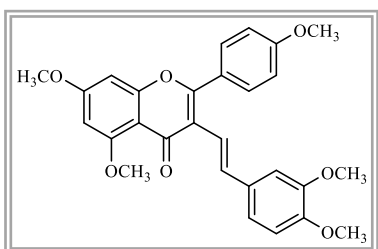
**(E)-5,7,4'-Trimetoxi-3-[2-(4-metoxifenil)vinil]flavona (58q)**, sólido amarelo claro,  $\eta$  32% (42 mg), **p.f.** 175-177 °C



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,80 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,90 (s, 3H, 7-OCH<sub>3</sub>); 3,98 (s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>); 6,38 (d, 1H, H-6, *J* 2,3 Hz); 6,47 (d, 1H, H-8, *J* 2,3 Hz); 6,65 (d, 1H, H- $\alpha$ , *J* 16,3 Hz); 6,84 (dd, 2H, H-3'',5'', *J* 2,3 e 9,3 Hz); 7,02 (dd, 2H, H-3',5', *J* 2,3 e 9,3 Hz); 7,31 (dd, 2H, H-2'',6'', *J* 2,3 e 9,3 Hz); 7,68 (dd, 2H, H-2',6', *J* 2,3 e 9,3 Hz); 8,01 (d, 1H, H- $\beta$ , *J* 16,3 Hz) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  55,3 (4''-OCH<sub>3</sub>); 55,4 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,7 (7-OCH<sub>3</sub>); 56,3 (5-OCH<sub>3</sub>); 92,2 (C-8); 96,0 (C-6); 111,4 (C-4a); 113,8 (C-3'',5''); 113,9 (C-3',5'); 117,8 (C-3); 118,3 (C- $\alpha$ ); 125,4 (C-1'); 127,5 (C-2'',6''); 131,4 (C-2',6'); 131,5 (C-1''); 133,3 (C- $\beta$ ); 159,0 (C-4''); 159,4 (C-8a); 160,5 (C-2); 161,1 (C-

4'); 161,3 (C-7); 163,6 (C-5); 173,4 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (%): 445,2 [M+H]<sup>+</sup> (100); 467,2 [M+Na]<sup>+</sup> (8). **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* calculado para C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>O<sub>6</sub>: 444,1573, encontrado:444,1568.

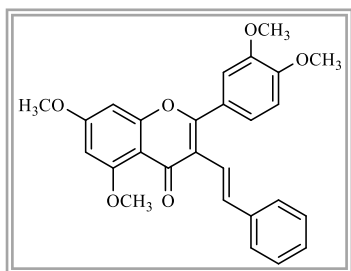
**(E)-5,7,4'-Trimetoxi-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]flavona (58r)**, sólido amarelo claro,  $\eta$  44% (62 mg), **p.f.** 93- 95 °C



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,85 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3,87 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,90 (s, 3H, 7-OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>); 6,38 (d, 1H, H-6, *J* 2,3 Hz); 6,48 (d, 1H, H-8, *J* 2,3 Hz); 6,67 (d, 1H, H- $\alpha$ , *J* 16,3 Hz); 6,80 (d 1H, H-5'', *J* 8,9 Hz); 6,93 (d, 1H, H-2'', *J* 2,0

Hz); 6,95 (dd, 1H, H-6'', *J* 2,0 e 8,9 Hz); 7,02 (dd, 2H, H-3',5', *J* 2,5 e 9,3 Hz); 7,70 (dd, 2H, H-2',6', *J* 2,5 e 9,3 Hz); 7,97 (d, 1H, H- $\beta$ , *J* 16,3 Hz) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  55,4 (4'-OCH<sub>3</sub>); 55,7 (3''-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (4''-OCH<sub>3</sub>); 55,9 (7-OCH<sub>3</sub>); 56,3 (5-OCH<sub>3</sub>); 92,2 (C-8); 96,0 (C-6); 108,8 (C-4a); 109,4 (C-2''); 111,2 (C-5''); 113,7 (C-3',5'); 117,7 (C-3); 118,6 (C- $\alpha$ ); 119,0 (C-6''); 125,4 (C-1'); 131,4 (C-2',6'); 131,9 (C-1''); 133,5 (C- $\beta$ ); 148,5 (C-4''); 148,9 (C-3''); 158,9 (C-8a); 160,0 (C-2); 161,2 (C-4'); 161,3 (C-5); 163,7 (C-7); 176,7 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (%): 475,2 [M+H]<sup>+</sup> (100). **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* calculado para C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>: 474,1679; encontrado: 474,1675.

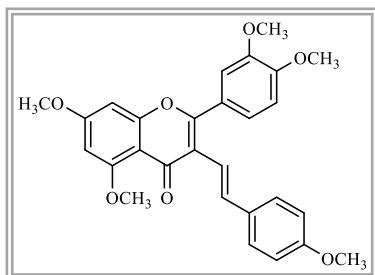
**(E)-3-(2-Fenilvinil)-5,7,3',4'-tetrametoxiflavona (58s)**, sólido amarelo,  $\eta$  60% (79 mg), **p.f.** 199-201 °C



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,89 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,90 (s, 3H, 7-OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 4,00 (s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>); 6,40 (d, 1H, H-6, *J* 2,3 Hz); 6,48 (d, 1H, H-8, *J* 2,3 Hz); 6,82 (d, 1H, H- $\alpha$ , *J* 16,3 Hz); 7,00 (d, 1H, H-5', *J* 8,4 Hz); 7,19-7,22 (m, 2H, H-3'',5''); 7,23 (d, 1H, H-2', *J* 2,0 Hz); 7,26-7,30 (m, 1H, H-4''); 7,33 (dd, 1H, H-6', *J* 2,0 e 8,4 Hz); 7,38 (d largo, 2H, H-2'',6'', *J* 9,0 Hz); 8,06 (d, 1H, H- $\beta$ , *J* 16,3 Hz) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (125,77 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  55,7 (3'-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (4'-OCH<sub>3</sub>); 56,1 (7-OCH<sub>3</sub>); 56,4 (5-OCH<sub>3</sub>); 92,3 (C-8); 96,1 (C-6); 108,9 (C-4a); 118,1 (C-3); 120,0 (C- $\alpha$ ); 126,3 (C-2'',6''); 127,2 (C-4''); 128,4 (C-3'',5''); 129,7 (C-6''); 130,4 (C-2'); 133,0 (C-1'); 134,1 (C- $\beta$ ); 138,6 (C-1''); 148,6 (C-3'); 150,8

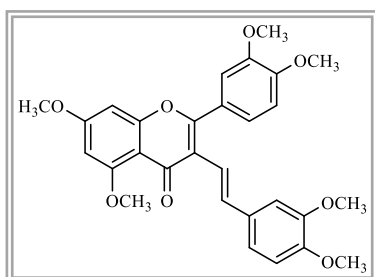
(C-4'); 158,9 (C-8a); 161,3 (C-2); 163,7 (C-5); 163,8 (C-7); 176,4 (C-4) ppm. **EM (ESI)  $m/z$  (int.rel.):** 445  $[M+H]^+$  (89), 467  $[M+Na]^+$  (10). **MS (EI<sup>+</sup>)  $m/z$**  calculado para  $C_{27}H_{24}O_6$ : 444,1573; encontrado: 444,1568.

**(E)-5,7,3',4',4''-Tetrametoxi-3-[2-(4-metoxifenil)vinil]flavona (58t)**, sólido amarelo,  $\eta$  25% (35 mg), **p.f.** 170-172 °C



**RMN de  $^1H$  (300,13 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  3,80 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,90 (s, 3H, 7-OCH<sub>3</sub>); 3,98 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 4,00 (s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>); 6,38 (d, 1H, H-6,  $J$  2,3 Hz); 6,48 (d, 1H, H-8,  $J$  2,3 Hz); 6,69 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,2 Hz); 6,84 (dd, 2H, H-3'',5''  $J$  2,5 e 9,2 Hz); 6,99 (d, 1H, H-5',  $J$  8,4 Hz); 7,24 (d, 1H, H-2',  $J$  2,1 Hz); 7,31 (dlargo, 2H, H-2'',6'',  $J$  9,2 Hz); 7,33 (dd, 1H, H-6',  $J$  2,1 e 8,4 Hz); 8,00 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,2 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}C$  (75,47 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  55,2 (4''-OCH<sub>3</sub>); 55,7 (3'-OCH<sub>3</sub>); 56,0 (7-OCH<sub>3</sub>); 56,1 (4'-OCH<sub>3</sub>); 56,3 (5-OCH<sub>3</sub>); 92,3 (C-8); 96,0 (C-6); 108,8 (C-4a); 110,6 (C-5'); 112,5 (C-2'); 113,9 (C-3'',5''); 117,9 (C-3); 118,2 (C- $\alpha$ ); 123,2 (C-6'); 125,5 (C-1'); 127,5 (C-2'',6''); 131,4 (C-1''); 133,2 (C- $\beta$ ); 148,6 (C-3'); 150,7 (C-4'); 158,9 (C-4''); 159,0 (C-8a); 159,8 (C-2); 161,3 (C-5); 163,7 (C-7); 176,7 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)**: 475,2  $[M+H]^+$  (100). **MS (EI<sup>+</sup>)  $m/z$**  calculado para  $C_{28}H_{26}O_7$ : 474,1679; encontrado: 474,1679.

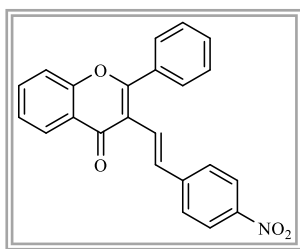
**(E)-5,7,3',4'-Tetrametoxi-3-[2-(3,4-dimetoxifenil)vinil]flavona (58u)**, sólido amarelo,  $\eta$  55% (82 mg), **p.f.** 187-189 °C



**RMN de  $^1H$  (300,13 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  3,85 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 3,87 (s, 3H, 3''-OCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,90 (s, 3H, 7-OCH<sub>3</sub>); 3,97 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, 5-OCH<sub>3</sub>); 6,38 (d, 1H, H-6,  $J$  2,3 Hz); 6,48 (d, 1H, H-8,  $J$  2,3 Hz); 6,70 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,3 Hz); 6,80 (d, 1H, H-5'',  $J$  8,5 Hz); 6,93 (d, 1H, H-2'',  $J$  2,0 Hz); 6,95 (d, 1H, H-6'',  $J$  2,0 e 8,5 Hz); 6,99 (d, 1H, H-5',  $J$  8,3 Hz); 7,26 (d, 1H, H-2',  $J$  2,0 Hz); 7,35 (dd, 1H, H-6',  $J$  2,0 e 8,3 Hz); 7,95 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,3 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}C$  (75,47 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  55,7 (3'-OCH<sub>3</sub>); 55,8 (3''-OCH<sub>3</sub>); 55,9 (4''-OCH<sub>3</sub>); 56,0 (7-OCH<sub>3</sub>); 56,1 (4'-OCH<sub>3</sub>); 56,3 (5-OCH<sub>3</sub>); 92,3 (C-8); 96,0 (C-6); 108,8 (C-4a); 109,3 (C-2''); 110,6 (C-5'); 111,2 (C-5''); 112,5 (C-2'); 117,8 (C-3); 118,5

(C- $\alpha$ ); 118,9 (C-6''); 123,2 (C-6'); 125,5 (C-1'); 131,7 (C-1''); 133,5 (C- $\beta$ ); 148,5 (C-3'); 148,6 (C-3''); 148,9 (C-4''); 150,7 (C-4'); 158,9 (C-8a); 160,0 (C-2); 161,3 (C-5); 163,7 (C-7); 176,6 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (%): 505 [M+H]<sup>+</sup> (100), 527 [M+Na]<sup>+</sup> (33). **MS (EI<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculado para C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>O<sub>8</sub>: 504,1784; encontrado: 504,1781.

**(E)-3-[2-(4-Nitrofenil)vinil]flavona (58v)**, sólido amarelo,  $\eta$  67%, **p.f.** 174-176 °C



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  6,97 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,3 Hz); 7,53-7,55 (m, 1H, H-6); 7,48 (dlargo, 2H, H-2'',6'',  $J$  9,0 Hz); 7,52 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,0 Hz); 7,53-7,56 (m, 1H, H-4'); 7,60 (dlargo, 2H, H-3',5',  $J$  7,8 Hz); 7,73 (ddlargo, 1H, H-7,  $J$  7,0 e 8,3 Hz); 7,74 (dlargo, 2H, H-2',6',  $J$  7,8 Hz); 8,16 (dlargo, 2H, H-3'',5'',  $J$  9,0 Hz); 8,18 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,3 Hz); 8,33 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,6 e 8,0 Hz) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  116,7 (C-3); 117,9 (C-8); 123,4 (C-4a); 124,0 (C-3'',5''); 124,9 (C- $\alpha$ ); 125,5 (C-6); 126,3 (C-5); 126,8 (C-2'',6''); 128,7 (C-2',6'); 128,8 (C-4'); 129,8 (C-3',5'); 131,2 (C-1'); 131,7 (C- $\beta$ ); 133,8 (C-7); 144,8 (C-1''); 146,6 (C-4''); 155,4 (C-8a); 164,7 (C-2); 177,3 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (%): 370,0 [M+H]<sup>+</sup> (60); 392,0 [M+Na]<sup>+</sup> (99). **MS (EI<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculada para C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>4</sub>: 369,1001; encontrada: 369,1003.

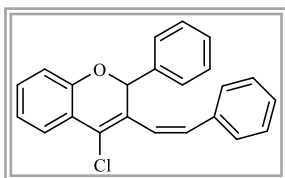
### 1.15. Síntese de (Z)/(E)-2-aryl-4-cloro-3-estiril-2H-cromenos

Num balão previamente seco na estufa foi colocado o haleto de fósfonio apropriado (**63a-c**, 77 mg, 0,20 mmol) em THF seco na hora (20 mL) e adicionou-se hidreto de sódio (13 mg, 0,5 mmol). A mistura esteve sob refluxo (ver Tabela 14, página 76). Findo o tempo necessário para formação do ileto (depende dos substituintes existentes em cada haleto; é visualizado pela mudança de cor da solução que passa de incolor para laranja, a solução fica límpida) é adicionada à mistura reacional o derivado formilado **105** (0,07 mmol) e a mistura é refluxada durante o tempo apropriado para cada derivado (Tabela 14). Após este tempo, a mistura reacional arrefece e é vertida sobre água (40 mL) e gelo (50 g), o pH foi ajustado para valores 3 com ácido clorídrico diluído. A fase orgânica foi extraída com acetato de etilo (3 x 20 mL), e seca com sulfato de sódio anidro e o solvente



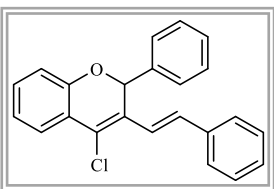
evaporado à secura no evaporador. As purificações foram feitas por cromatografia de camada fina preparativa utilizando uma mistura apropriada de hexano e diclorometano.

**(Z)-4-Cloro-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-2H-cromeno (107a)**, sólido branco,  $\eta$  32% (8 mg), p.f. 112-113 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  5,89 (s, 1H, H-2); 6,37 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  12,3 Hz); 6,64 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  12,3 Hz); 6,76 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 6,95 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,3; 7,1 e 8,0 Hz); 7,14-7,22 (m, 6H, H-2',3',4',5',6',7); 7,31-7,43 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6'',7); 7,55 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  78,2 (C-2); 116,4 (C-8); 121,3 (C-4a); 121,4 (C-6); 124,5 (C- $\beta$ ); 124,6 (C-5); 126,8 (C-4); 127,2 (C-2',6'); 128,1 (C-4'); 128,3 (C-3',5'); 128,4 (C-4''); 128,5 (C-2'',6''); 128,6 (C-3'',5''); 128,7 (C-1'); 129,1 (C-3); 130,4 (C-7); 133,3 (C- $\alpha$ ); 136,7 (C-1''); 152,7 (C-8a) ppm.

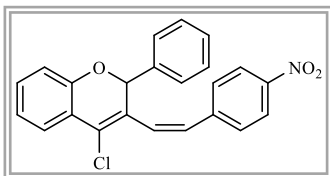
**(E)-4-Cloro-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-2H-cromeno (106a)**, sólido branco,  $\eta$  25% (6 mg), p.f. 121-123 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,33 (s, 1H, H-2); 6,49 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,5 Hz); 6,79 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 6,94 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,3; 7,1 e 8,0 Hz); 7,13 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,3; 7,1 e 8,0 Hz); 7,25-7,34 (m, 6H, H-2'',3'',4'',5'',6'',4'); 7,39-7,45 (m, 4H, H-2',3',5',6'); 7,56 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,5 Hz); 7,57 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  77,4 (C-2); 116,7 (C-8); 121,7 (C-6); 122,2 (C-4a); 123,2 (C- $\alpha$ ); 125,0 (C-5); 126,8 (C-2'',6''); 127,2 (C-4); 127,7 (C-2',6'); 128,3 (C-4'); 128,5 (C-3'',5''); 128,7 (C-3',5'); 130,4 (C-7); 131,8 (C- $\beta$ ); 136,7 (C-3); 137,7 (C-1'); 152,2 (C-8a) ppm.

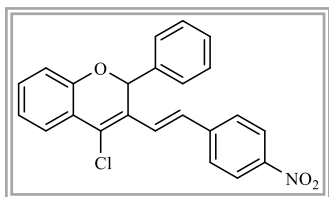
**MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%):** 367,1  $\text{Cl}^{35} [\text{M}+\text{Na}]^+$  (45); 369,1  $\text{Cl}^{37} [\text{M}+\text{Na}]^+$  (15). **MS (EI<sup>+</sup>)  $m/z$**  calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}^{35}\text{ClO}$ : 344,0968; encontrada: 344,0964. Calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{17}^{37}\text{ClO}$ : 346,0938; encontrada: 346,0933.

**(Z)-4-Cloro-2-fenil-3-[2-(4-nitrofenilvinil)]-2H-cromeno (107b)**, sólido amarelo,  $\eta$  41% (11 mg), **p.f.** 159-161 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  5,78 (s, 1H, H-2); 6,53 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  12,2 Hz); 6,66 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  12,2 Hz); 6,79 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,2 e 7,9 Hz); 6,97 (dt, 1H, H-6,  $J$  1,2 e 7,6 Hz); 7,16-7,25 (m, 6H, H-7, 2',3',4',5',6'); 7,53 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  8,8 Hz); 7,55 (d, 1H, H-5,  $J$  7,9 Hz); 8,17 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,8 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  78,5 (C-2); 116,5 (C-8); 121,7 (C-6); 121,9 (C-4a); 123,8 (C-3'',5''); 125,5 (C-5); 127,2 (C-2',6'); 127,6 (C-4); 128,3 (C- $\beta$ ); 128,5 (C-3',5'); 128,7 (C-4'); 129,0 (C-1'); 129,2 (C-2'',6''); 130,9 (C- $\alpha$ ); 131,0 (C-7); 138,2 (C-3); 143,3 (C-1''); 147,0 (C-4''); 152,4 (C-8a) ppm.

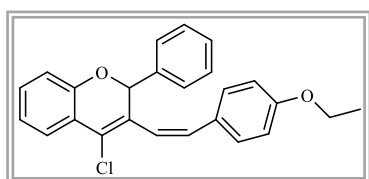
**(E)-4-Cloro-2-fenil-3-[2(4-nitrofenilvinil)]-2H-cromeno (106b)**, sólido amarelo,  $\eta$  33% (9 mg), **p.f.** 194-196 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,32 (s, 1H, H-2); 6,50 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,5 Hz); 6,80 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 6,97 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,3; 7,2 e 8,0 Hz); 7,18 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,3; 7,2 e 8,0 Hz); 7,28-7,33 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,39-7,42 (m, 2H, H-2',6'); 7,56 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  9,0 Hz); 7,60 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 7,71 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,5 Hz); 8,18 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  9,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  77,2 (C-2); 116,9 (C-8); 121,7 (C-4a); 121,9 (C-6); 124,1 (C-3'',5''); 125,5 (C-5); 126,4 (C-4); 127,2 (C-2'',6''); 127,3 (C- $\alpha$ ); 127,6 (C-2',6'); 128,7 (C-3',5'); 128,8 (C-4'); 129,0 (C- $\beta$ ); 129,2 (C-1'); 131,0 (C-7); 137,2 (C-3); 143,1 (C-1''); 146,8 (C-4''); 152,5 (C-8a) ppm.

**MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%):** 413,3  $\text{Cl}^{35} [\text{M}+\text{Na}]^+$  (100); 415,3  $\text{Cl}^{37} [\text{M}+\text{Na}]^+$  (30). **Anal. Calculada** para  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{ClNO}_3$ : C, 70,86%; H, 4,14%; N, 3,59%. **Encontrada:** C, 71,19%; H, 4,16%; N, 3,53%.

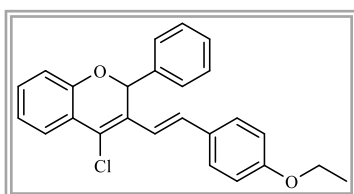
**(Z)-4-Cloro-3-[2(4-etoxifenilvinil)]-2-fenil-2H-cromeno (107c)**, sólido esbranquiçado,  $\eta$  45% (12 mg), **p.f.** 100-102 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,42 (t, 3H, 4''- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7,0 Hz); 4,05 (qd, 2H, 4'- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  1,7 e 7,0 Hz); 5,95 (s, 1H, H-2); 6,24 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  12,2 Hz); 6,58 (d,

1H, H- $\beta$ ,  $J$  12,2 Hz); 6,77 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,1 e 7,8 Hz); 6,87 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  9,0 Hz); 6,95 (dt, 1H, H-6,  $J$  1,1 e 7,6 Hz); 7,15 (dt, 1H, H-7,  $J$  1,1 e 7,6 Hz); 7,19-7,23 (m, 5H, H-2',3',4',5',6'); 7,37 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  9,0 Hz); 7,54 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,1 e 7,8 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  14,8 (4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 63,4 (4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 78,2 (C-2); 114,4 (C-3'',5''); 116,3 (C-8); 121,4 (C-6); 121,5 (C-4a); 122,7 (C- $\alpha$ ); 124,5 (C-5); 126,3 (C-4); 127,2 (C-2',6'); 128,2 (C-3',5'); 128,4 (C-4'); 129,1 (C-1'); 129,5 (C-3); 130,1 (C-2'',6''); 130,2 (C-7); 132,9 (C- $\beta$ ); 138,9 (C-1''); 152,6 (C-8a); 158,8 (C-4'') ppm.

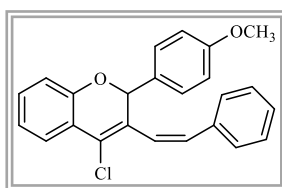
**(E)-4-Cloro-3-[2(4-etoxifenilvinil)]-2-fenil-2H-cromeno (106c)**, sólido amarelo claro,  $\eta$  25% (7 mg), **p.f.** 166-167 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,41 (t, 3H, 4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7,0 Hz); 4,02 (q, 2H, 4'-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7,0 Hz); 6,31 (s, 1H, H-2); 6,44 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,5 Hz); 6,78 (d largo, 1H, H-8,  $J$  8,0 Hz); 6,85 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  9,1 Hz); 6,94 (dt, 1H, H-6,  $J$  1,4 e 7,7 Hz); 7,11 (dt, 1H, H-7,  $J$  1,4 e 7,7 Hz); 7,26-7,29 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,37 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  9,1 Hz); 7,39-7,42 (m, 2H, H-2',6'); 7,42 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,5 Hz); 7,55 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,4 e 8,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  14,8 (4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 63,5 (4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 77,1 (C-2); 114,7 (C-3'',5''); 116,6 (C-8); 121,0 (C- $\alpha$ ); 121,6 (C-6); 122,4 (C-4a); 124,9 (C-5); 125,8 (C-4); 127,7 (C-3',5'); 127,8 (C-3); 128,1 (C-2'',6''); 128,4 (C-1''); 128,5 (C-2',6'); 128,6 (C-4'); 129,4 (C-1'); 130,0 (C-7); 131,5 (C- $\beta$ ); 137,8 (C-3); 152,1 (C-8a); 159,3 (C-4'') ppm.

**MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%):** 411,1 Cl<sup>35</sup> [M+Na]<sup>+</sup> (100). **MS (EI<sup>+</sup>)  $m/z$  calculado para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub><sup>35</sup>ClO<sub>2</sub>:** 388,1230; encontrado: 388,1226. Calculado para C<sub>25</sub>H<sub>21</sub><sup>37</sup>ClO<sub>2</sub>: 390,1201; encontrado: 390,1216

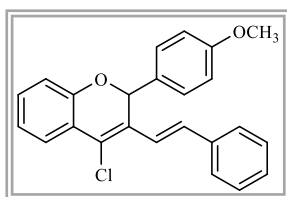
**(Z)-4-Cloro-3-(2-fenilvinil)-2-(4-metoxifenil)-2H-cromeno (107d)**, sólido amarelo,  $\eta$  50% (13 mg), **p.f.** 78-80 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,73 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 5,83 (s, 1H, H-2); 6,35 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  12,2 Hz); 6,63 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  12,2 Hz); 6,72 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,0 Hz); 6,73 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,9 Hz); 6,95 (dt, 1H, H-6,  $J$  1,2 e 7,6 Hz); 7,06 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,9

Hz); 7,11 (dt, 1H, H-7,  $J$  1,2 e 7,6 Hz); 7,29-7,42 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,55 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,2 e 8,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,1 (4'-OCH<sub>3</sub>); 77,9 (C-2); 113,6 (C-3',5'); 116,4 (C-8); 121,3 (C-6); 121,4 (C-4a); 124,4 (C- $\alpha$ ); 124,5 (C-5); 126,8 (C-4); 128,1 (C-4''); 128,5 (C-3'',5''); 128,6 (C-2'',6''); 128,7 (C-2',6'); 129,3 (C-3); 130,3 (C-7); 130,8 (C-1'); 133,3 (C- $\beta$ ); 136,7 (C-1''); 152,5 (C-8a); 159,7 (C-4') ppm.

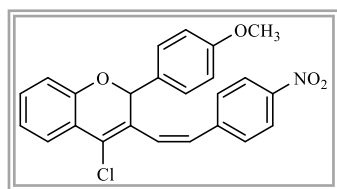
**(E)-4-Cloro-3-(2-fenilvinil)-2-(4-metoxifenil)-2H-cromeno (106d)**, sólido esbranquiçado  $\eta$  28% (7 mg), **p.f.** 187-188 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,73 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 6,28 (s, 1H, H-2); 6,47 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,5 Hz); 6,77 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,4 e 8,3 Hz); 6,80 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,7 Hz); 6,95 (dt, 1H, H-6,  $J$  1,4 e 7,6 Hz); 7,13 (dt, 1H, H-7,  $J$  1,4 e 7,6 Hz); 7,24-7,29 (m, 1H, H-4''); 7,31-7,35 (m, 4H, H-2',6',3'',5''); 7,42-7,45 (m, 2H, H-2'',6''); 7,44 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,7 Hz); 7,53 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,5 Hz); 7,58 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,4 e 8,3 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,1 (4'-OCH<sub>3</sub>); 76,9 (C-2); 113,9 (C-3',5'); 116,7 (C-8); 121,6 (C-6); 122,2 (C-4a); 123,0 (C- $\alpha$ ); 125,0 (C-5); 126,8 (C-2'',6''); 127,4 (C-4); 128,3 (C-4''); 128,5 (C-3); 128,7 (C-2',6'); 129,1 (C-3'',5''); 129,8 (C-1'); 130,3 (C-7); 131,8 (C- $\beta$ ); 136,7 (C-1''); 152,2 (C-8a); 159,8 (C-4') ppm.

**MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%):** 413,1 Cl<sup>35</sup> [M+K]<sup>+</sup> (10). **MS (EI<sup>+</sup>)  $m/z$**  calculada para C<sub>24</sub>H<sub>19</sub><sup>35</sup>ClO<sub>2</sub>: 374,1074; encontrado: 374,1082. Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>19</sub><sup>37</sup>ClO<sub>2</sub>: 376,1044; encontrada: 376,1050

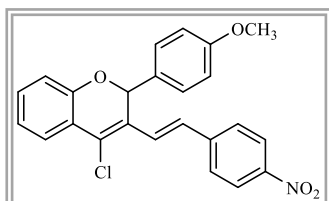
**(Z)-4-Cloro-2-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-nitrofenilvinil)]-2H-cromeno (107e)**, sólido amarelo,  $\eta$  53% (16 mg)



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,74 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 5,72 (s, 1H, H-2); 6,51 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  12,3 Hz); 6,64 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  12,3 Hz); 6,78 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,0 Hz); 6,82 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,7 Hz); 6,97 (dt, 1H, H-6,  $J$  1,3 e 7,6 Hz); 7,18 (td, 1H, H-7,  $J$  1,3 e 7,6 Hz); 7,31 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,7 Hz); 7,55 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  8,7 Hz); 7,61 (d, 1H, H-5,  $J$  8,0 Hz); 8,17 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,8 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,2 (4'-OCH<sub>3</sub>); 78,2 (C-2); 114,0 (C-3',5'); 116,9 (C-8); 121,6 (C-4a); 121,8 (C-6); 124,1 (C-3'',5''); 125,4 (C-5); 126,5 (C-4); 127,1 (C-2'',6''); 127,2 (C-4');

128,2 (C- $\alpha$ ); 129,0 (C-2',6'); 129,2 (C-1'); 129,3 (C-3); 131,0 (C- $\beta$ ); 131,2 (C-7); 143,2 (C-1''); 147,0 (C-4''); 152,4 (C-8a); 160,0 (C-4') ppm.

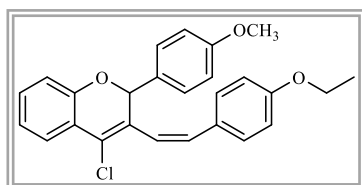
**(E)-4-Cloro-2-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-nitrofenilvinil)]-2H-cromeno (106e)**, sólido amarelo,  $\eta$  35% (10 mg), **p.f.** 170-172 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,75 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 6,27 (s, 1H, H-2); 6,47 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,6 Hz); 6,78 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 6,82 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,8 Hz); 6,97 (dt, 1H, H-6,  $J$  1,3 e 7,6 Hz); 7,17 (dt, 1H, H-7,  $J$  1,3 e 7,6 Hz); 7,31 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,8 Hz); 7,55 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  8,8 Hz); 7,61 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 7,68 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,6 Hz); 8,17 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,8 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,2 (4'- $\text{OCH}_3$ ); 76,8 (C-2); 114,0 (C-3',5'); 116,9 (C-8); 121,6 (C-4a); 121,8 (C-6); 124,1 (C-3'',5''); 125,4 (C-5); 126,4 (C-4); 127,1 (C-2',6'); 127,2 (C- $\alpha$ ); 128,7 (C-3); 128,9 (C- $\beta$ ); 129,0 (C-2'',6''); 129,2 (C-1'); 131,2 (C-7); 143,4 (C-1''); 147,0 (C-4''); 152,4 (C-8a); 160,0 (C-4') ppm.

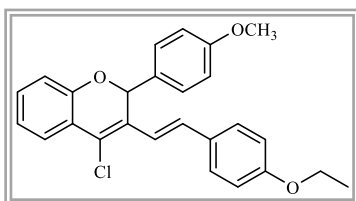
**MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%):** 442,1  $\text{Cl}^{35}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (20); 444,1  $\text{Cl}^{37}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (10). **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$**  calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}^{35}\text{ClO}_4$ : 419,0924; encontrado: 419,0932. Calculado para para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}^{37}\text{ClO}_4$ : 421,0895; encontrado: 421,0895.

**(Z)-4-Cloro-3-[2(4-etoxifenilvinil)]-2-(4-metoxifenil)-2H-cromeno (107f)**, sólido amarelo,  $\eta$  30% (9 mg), **p.f.**



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,43 (t, 3H, 4''- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7,0 Hz); 3,73 (s, 1H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 4,05 (q, 2H, 4''- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7,0 Hz); 5,89 (s, 1H, H-2); 6,22 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  12,1 Hz); 6,56 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  12,1 Hz); 6,72-6,75 (m, 3H, H-8,3',5'); 6,87 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,9 Hz); 6,95 (dt, 1H, H-6,  $J$  1,4 e 7,7 Hz); 7,09 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,9 Hz); 7,14 (dt, 1H, H-7,  $J$  1,4 e 7,7 Hz); 7,36 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  8,9 Hz); 7,55 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,4 e 8,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  14,8 (4''- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 55,1 (4'- $\text{OCH}_3$ ); 63,4 (4''- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 77,9 (C-2); 113,6 (C-3',5'); 114,6 (C-3'',5''); 116,4 (C-8); 121,3 (C-6); 121,4 (C-4a); 122,6 (C- $\alpha$ ); 124,4 (C-5); 126,2 (C-4); 128,7 (C-2',6'); 129,1 (C-1''); 129,7 (C-3); 130,0 (C-2'',6''); 130,2 (C-7); 130,9 (C-1'); 132,9 (C- $\beta$ ); 152,5 (C-8a); 158,8 (C-4''); 159,6 (C-4') ppm.

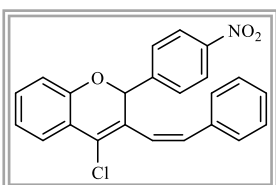
**(E)-4-Cloro-3-[2-(4-etoxifenilvinil)]-2-(4-metoxifenil)-2H-cromeno (106f)**, sólido amarelo,  $\eta$  20% (6 mg), **p.f.** 140-142 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,41 (t, 3H, 4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7,0 Hz); 3,73 (s, 1H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 4,03 (q, 2H, 4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7,0 Hz); 6,26 (s, 1H, H-2); 6,42 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,5 Hz); 6,76 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 6,79 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,8 Hz); 6,84 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,8 Hz); 6,93 (dt, 1H, H-6,  $J$  1,3 e 7,6 Hz); 7,11 (dt, 1H, H-7,  $J$  1,3 e 7,6 Hz); 7,32 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,8 Hz); 7,37 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  8,8 Hz); 7,42 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,5 Hz); 7,56 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  14,7 (4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 55,1 (4'-OCH<sub>3</sub>); 63,5 (4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 76,9 (C-2); 113,8 (C-3',5'); 114,6 (C-3'',5''); 116,6 (C-8); 120,9 (C- $\alpha$ ); 121,5 (C-6); 122,4 (C-4a); 124,8 (C-5); 127,7 (C-4); 128,1 (C-2'',6''); 128,7 (C-3); 129,1 (C-2',6'); 129,4 (C-1''); 129,9 (C-1'); 130,0 (C-7); 131,4 (C- $\beta$ ); 152,0 (C-8a); 159,2 (C-4''); 159,7 (C-4') ppm.

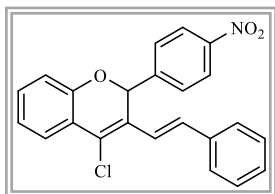
**MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%):** 441,2 Cl<sup>35</sup> [M+Na]<sup>+</sup> (10); 443,2 Cl<sup>37</sup> [M+Na]<sup>+</sup> (10). **Anal. Calculada** para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>ClO<sub>3</sub>: C, 74,55%; H, 5,53%. Encontrada: C, 74,73%; H, 5,55%.

**(Z)-4-Cloro-3-(2-fenilvinil)-2-(4-nitrofenil)-2H-cromeno (107g)**, óleo avermelhado,  $\eta$  34% (9 mg)



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  5,30 (s, 1H, H-2); 6,48 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  12,2 Hz); 6,72 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  12,2 Hz); 6,80 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 6,99 (dt, 1H, H-6,  $J$  1,3 e 7,6 Hz); 7,20 (dt, 1H, H-7,  $J$  1,3 e 7,6 Hz); 7,30 (d, 2H, H-2',6',  $J$  9,0 Hz); 7,33-7,39 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,56 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 8,05 (d, 2H, H-3',5',  $J$  9,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  77,3 (C-2); 116,2 (C-8); 121,0 (C-4a); 121,9 (C-6); 123,3 (C-3',5'); 124,0 (C- $\alpha$ ); 124,8 (C-5); 126,7 (C-3); 127,7 (C-4); 127,8 (C-2',6'); 128,3 (C-4''); 128,4 (C-3'',5''); 128,5 (C-2'',6''); 130,7 (C-7); 133,7 (C- $\beta$ ); 136,3 (C-1''); 145,8 (C-4'); 147,5 (C-1'); 152,1 (C-8a) ppm.

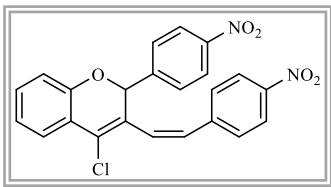
**(E)-4-Cloro-3-(2-fenilvinil)-2-(4-nitrofenil)-2H-cromeno (106g)**, óleo alaranjado,  $\eta$  15% (4 mg)



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,38 (s, 1H, H-2); 6,48 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,5 Hz); 6,84 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,2 e 8,1 Hz); 6,99 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,2; 7,0 e 8,1 Hz); 7,17 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,2; 7,0 e 8,1 Hz); 7,28-7,37 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,57 (d largo, 1H, H-5,  $J$  8,1 Hz); 7,60 (d, 2H, H-2',6',  $J$  9,0 Hz); 7,61 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,5 Hz); 8,14 (d, 2H, H-3',5',  $J$  9,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  75,6 (C-2); 116,7 (C-8); 122,0 (C-4a); 122,3 (C-6); 123,0 (C- $\alpha$ ); 123,8 (C-2',6'); 125,4 (C-5); 126,3 (C-4); 126,9 (C-2'',6''); 127,7 (C-1''); 128,7 (C-3',5'); 128,8 (C-4''); 128,9 (C-3'',5''); 130,8 (C-7); 132,0 (C- $\beta$ ); 136,3 (C-3); 144,9 (C-1'); 148,0 (C-4'); 151,8 (C-8a) ppm.

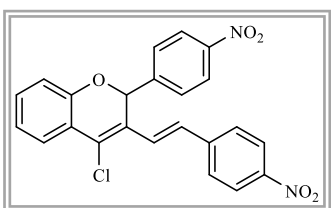
**MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%):** 412,1  $\text{Cl}^{35} [\text{M}+\text{Na}]^+$  (15); 414,3  $\text{Cl}^{37} [\text{M}+\text{Na}]^+$  (10). **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$**  calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}^{35}\text{ClO}_3$ : 389,0819; encontrada: 389,0817. Calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{N}^{37}\text{ClO}_3$ : 391,0789; encontrada: 391,0804.

**(Z)-4-Cloro-2-(4-nitrofenil)-3-[2-(4-nitrofenilvinil)]-2H-cromeno (107h)**, sólido alaranjado,  $\eta$  52% (16 mg), **p.f.** 163-165 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  5,85 (s, 1H, H-2); 6,63 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  12,2 Hz); 6,74 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  12,2 Hz); 6,84 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 7,01 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,3; 7,3 e 8,0 Hz); 7,24 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,3; 7,3 e 8,0 Hz); 7,36 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,8 Hz); 7,56 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 7,58 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  8,8 Hz); 8,09 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,8 Hz); 8,20 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,8 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  77,0 (C-2); 116,6 (C-8); 120,8 (C-4a); 122,4 (C-6); 123,7 (C-3'',5''); 124,0 (C-3',5'); 125,2 (C-5); 126,4 (C-3); 127,8 (C- $\alpha$ ); 127,9 (C-2',6'); 128,6 (C-4); 129,3 (C-2'',6''); 131,3 (C-7); 131,5 (C- $\beta$ ); 142,8 (C-1''); 145,3 (C-1'); 147,3 (C-4''); 147,9 (C-4'); 152,2 (C-8a) ppm.

**(E)-4-Cloro-2-(4-nitrofenil)-3-[2-(4-nitrofenilvinil)]-2H-cromeno (106h)**, sólido alaranjado,  $\eta$  27% (8 mg), **p.f.** 180-182 °C

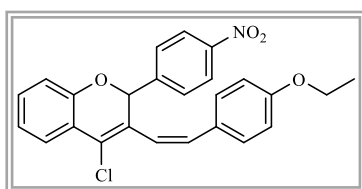


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,38 (s, 1H, H-2); 6,49 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,5 Hz); 6,85 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 7,01 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,3; 7,6 e 8,0 Hz); 7,21 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,3;

7,6 e 8,0 Hz); 7,57-7,62 (m, 5H, H-5, 2',6', 2'',6''); 7,75 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,5 Hz); 8,16 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,8 Hz); 8,20 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,8 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$** :  $\delta$  75,4 (C-2); 116,9 (C-8); 121,6 (C-4a); 122,5 (C-6); 123,9 (C-3'',5''); 124,2 (C-3',5'); 125,5 (C-4); 125,8 (C-5); 127,1 (C- $\alpha$ ); 127,2 (C-2'',6''); 128,6 (C-2',6'); 129,1 (C- $\beta$ ); 130,6 (C-3); 131,6 (C-7); 142,6 (C-1''); 144,3 (C-1'); 147,2 (C-4''); 148,1 (C-4'); 152,0 (C-8a) ppm.

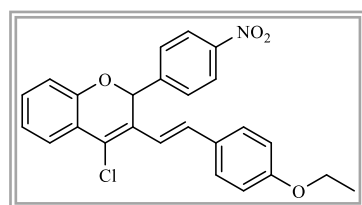
**MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (%): 457,1 Cl<sup>35</sup> [M+Na]<sup>+</sup> (80); 459,1 Cl<sup>37</sup> [M+Na]<sup>+</sup> (15). **MS (EI<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculada para C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub><sup>35</sup>ClO<sub>5</sub>: 434,0669; encontrada para: 434,0668. Calculada para C<sub>23</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub><sup>37</sup>ClO<sub>5</sub>: 436,0640; encontrada: 436,0647.

**(Z)-4-Cloro-3-[2-(4-etoxifenilvinil)]-2-(4-nitrofenil)-2H-cromeno (107i)**,  $\eta$  45% (14 mg), óleo amarelo



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  1,43 (t, 3H, 4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7,0 Hz); 4,06 (q, 2H, 4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7,0 Hz); 6,03 (s, 1H, H-2); 6,34 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  12,1 Hz); 6,65 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  12,1 Hz); 6,82 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 6,87 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  9,0 Hz); 6,99 (dt, 1H, H-6,  $J$  1,3 e 7,6 Hz); 7,20 (dt, 1H, H-7,  $J$  1,3 e 7,6 Hz); 7,34 (d, 4H, H-2',6' 2'',6'',  $J$  9,0 Hz); 7,55 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 8,05 (d, 2H, H-3',5',  $J$  9,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  14,8 (4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 63,5 (4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 76,7 (C-2); 114,5 (C-3'',5''); 116,3 (C-8); 121,3 (C-4a); 122,0 (C-6); 122,3 (C- $\alpha$ ); 123,5 (C-3',5'); 124,8 (C-5); 127,5 (C-3); 127,9 (C-2'',6''); 128,3 (C-4); 128,7 (C-1''); 130,1 (C-2',6'); 130,7 (C-7); 133,6 (C- $\beta$ ); 146,2 (C-4'); 147,4 (C-1'); 152,2 (C-8a); 159,1 (C-4'') ppm.

**(E)-4-Cloro-3-[2-(4-etoxifenilvinil)]-2-(4-nitrofenil)-2H-cromeno (106i)**,  $\eta$  24% (7 mg), óleo amarelo



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**:  $\delta$  1,43 (t, 3H, 4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7,0 Hz); 4,06 (q, 2H, 4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7,0 Hz); 6,36 (s, 1H, H-2); 6,42 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,5 Hz); 6,83 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,4 e 8,0 Hz); 6,87 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  9,0 Hz); 6,97 (dt, 1H, H-6,  $J$  1,4 e 7,8 Hz); 7,15 (dt, 1H, H-7,  $J$  1,4 e 7,8 Hz); 7,39 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  9,0 Hz); 7,46 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,5 Hz); 7,56 (d, 1H, H-5,  $J$  1,4 e 8,0 Hz); 7,60 (d, 2H, H-2',6',  $J$  9,0 Hz); 8,13 (d, 2H, H-3',5',  $J$  9,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>)**:



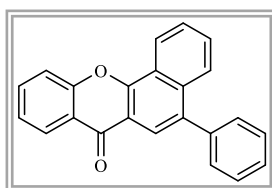
$\delta$  14,6 (4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 63,4 (4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 75,4 (C-2); 114,6 (C-3'',5''); 116,4 (C-8); 120,6 (C- $\alpha$ ); 122,0 (C-4a); 122,1 (C-6); 123,6 (C-3',5'); 125,0 (C-5); 126,2 (C-4); 126,4 (C-1''); 128,1 (C-2',6'); 128,5 (C-2'',6''); 128,7 (C-3); 130,2 (C-7); 131,5 (C- $\beta$ ); 144,8 (C-1'); 147,8 (C-4'); 151,4 (C-8a); 159,4 (C-4'') ppm.

**MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (%): 456,1 <sup>35</sup>Cl [M+Na]<sup>+</sup> (45); 458,1 <sup>37</sup>Cl [M+Na]<sup>+</sup> (15). **MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculada para C<sub>24</sub>H<sub>48</sub>NO<sub>3</sub><sup>35</sup>Cl: 433,3317; encontrada: 433,3314

## 1.16. Síntese de 5-arilbenzo[c]xantonas

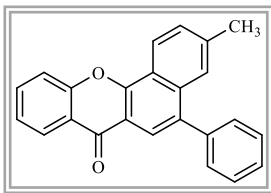
Uma mistura de (*E*)-3-(2-arilvinil)flavona apropriada (**58a-d, f, g, j**) (0,15 mmol) e uma quantidade catalítica de iodo (3,8 mg; 10% molar) em 1,2,4-triclorobenzeno (12 mL) foi colocada num reator de três tubuladuras com uma barra de agitação magnética sob uma lâmpada de UV de mercúrio de alta pressão com potência de 400W durante 3 a 7 dias. Ao fim deste tempo aplica-se a mistura reacional numa coluna de cromatografia eluindo com éter de petróleo para retirar excesso de iodo e 1,2,4-triclorobenzeno. Posteriormente faz-se uma nova purificação para retirar o composto pretendido utilizando uma mistura de eluente acetato de etilo: éter de petróleo (1:9), sendo em alguns casos necessário aumentar a polaridade do eluente (3:7). As 5-arilbenzo[c]xantonas (**108a-k**) são obtidas sob a forma de sólidos depois de cristalizadas em etanol.

**5-Fenilbenzo[c]xantona (108a)**, sólido amarelo,  $\eta$  70% (34 mg), **p.f.** 197-198 °C



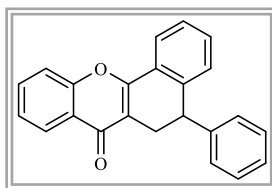
**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,47 (ddlargo, 1H, H-9, *J* 7,0 e 8,0 Hz); 7,47-7,50 (m, 1H, H-4'); 7,52-7,54 (m, 4H, H-2',3',5',6'); 7,67 (ddd, 1H, H-3, *J* 1,5; 6,2 e 8,0 Hz); 7,74 (ddd, 1H, H-2, *J* 1,5; 6,2 e 8,0 Hz); 7,75 (dlargo; 1H, H-11, *J* 8,0 Hz); 7,81 (ddd, 1H, H-10, *J* 1,3; 7,0 e 8,0 Hz); 8,02 (dd, 1H, H-4, *J* 1,5 e 8,0 Hz); 8,24 (s, 1H, H-6); 8,44 (dd, 1H, H-8, *J* 1,3 e 8,0 Hz); 8,81 (dd, 1H, H-1, *J* 1,5 e 8,0 Hz) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  117,1 (C-6a); 118,1 (C-11); 121,9 (C-6); 122,5 (C-7a); 123,1 (C-1); 124,4 (C-12b); 124,5 (C-9); 126,6 (C-2); 126,7 (C-4); 126,8 (C-8); 127,6 (C-4'); 128,4 (C-2',6'); 129,6 (C-3); 130,1 (C-3',5'); 132,1 (C-10); 133,7 (C-4a); 134,4 (C-5); 136,6 (C-1'); 155,8 (C-12a); 168,4 (C-11a); 177,2 (C-7) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (%): 323,1 [M+H]<sup>+</sup> (100); 345,1 [M+Na]<sup>+</sup> (22). **MS (EI<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculado para C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>: 322,0994; encontrada: 322,0995.

**5-Fenil-3-metilbenzo[c]xantona (108b)**, sólido amarelo,  $\eta$  45% (23 mg), **p.f.** 166-168 °C



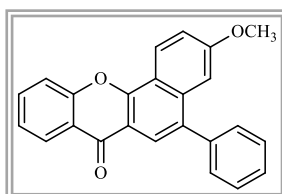
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,50 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 7,45 (ddlargo, 1H, H-9,  $J$  7,0 e 8,1 Hz); 7,47-7,50 (m, 1H, H-2); 7,51-7,55 (m, 5H, H-2',3',4',5',6'); 7,71 (dlargo, 1H, H-11,  $J$  8,1 Hz); 7,74 (d, 1H, H-4,  $J$  1,5 Hz); 7,78 (ddlargo, 1H, H-10,  $J$  7,0 e 8,1 Hz); 8,18 (s, 1H, H-6); 8,41 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,5 e 8,1 Hz); 8,65 (d, 1H, H-1,  $J$  8,5 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  22,1 (3- $\text{CH}_3$ ); 116,5 (C-6a); 118,0 (C-11); 122,0 (C-6); 122,4 (C-12b); 122,5 (C-7a); 122,9 (C-1); 124,3 (C-9); 125,8 (C-4); 126,5 (C-8); 127,5 (C-2); 128,4 (C-2',6'); 128,8 (C-4'); 130,1 (C-3',5'); 134,2 (C-10); 135,3 (C-4a); 136,0 (C-1'); 139,6 (C-3); 140,0 (C-5); 153,2 (C-12a); 155,7 (C-11a); 176,8 (C-7) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%)**: 337,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (80).

**5-Fenil-5,6-di-hidrobenzo[c]xantona (122)**, sólido branco



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,24 (dd, 1H, H-6,  $J_{\text{cis}}$  9,0 e 16,5 Hz); 3,33 (dd, 1H, H-6,  $J_{\text{trans}}$  7,3 e 16,5 Hz); 4,32 d, 1H, H-5,  $J$  7,3 Hz); 7,06 (dd, 1 H, H-2,  $J$  7,6 Hz); 7,18-7,23 (m, 2H, H- 3',5'); 7,23-7,26 (m, 1H, H-4); 7,27-7,32 (m, 2H, H-2',6'); 7,38- 7,49 (m, 3H, H-9,3,4'); 7,59 (dd, 1H, H-11,  $J$  1,4 e 8,3 Hz); 7,69 (ddd, 1H, H-10,  $J$  1,4; 7,0 e 8,3 Hz); 8,09 (dd, 1H, H-1,  $J$  1,8 e 7,6 Hz); 8,24 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,4 e 8,3 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  27,2 (C-6); 43,1 (C-5); 115,4 (C-6a); 117,9 (C-11); 123,6 (C-7a); 124,0 (C-1); 125,9 (C-8); 126,8 (C-4); 127,3 (C-4'); 128,2 (C-3',5'); 128,47 (C-12b); 128,5 (C-2',6'); 128,7 (C-2); 131,4 (C-3); 133,3 (C-10); 141,7 (C-1'); 142,7 (C-4a); 155,6 (C-11a); 157,4 (C-12a); 177,2 (C-7) ppm. **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$**  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{16}\text{O}_2$ : 324,1150; encontrado: 324,1147.

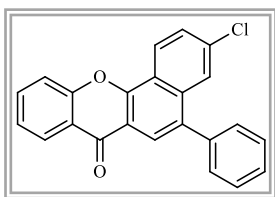
**5-Fenil-3-metoxibenzo[c]xantona (108c)**, sólido amarelo,  $\eta$  73% (37 mg), **p.f.** 210-211 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,83 (s, 3H, 3- $\text{OCH}_3$ ); 7,33 (d, 1H, H-4,  $J$  2,4 Hz); 7,36 (dd, 1H, H-2,  $J$  2,4 e 9,0 Hz); 7,47 (dt, 2H, H-4',9,  $J$  7,5 Hz); 7,51-7,57 (m, 4H, H-2',3',5',6'); 7,71 (d largo, 1H, H-11,  $J$  8,3 Hz); 7,79 (ddd, 1H, H-10,  $J$  1,3; 7,0 e 8,3 Hz); 8,20 (s, 1H, H-6); 8,42 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,3 e 8,3 Hz); 8,69 (d, 1H, H-1,  $J$  9,0 Hz) ppm

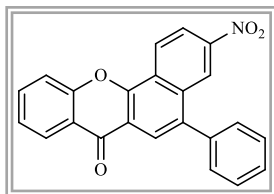
**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,4 (3- $\text{OCH}_3$ ); 106,2 (C-4); 115,7 (C-6a); 118,0 (C-2); 118,3 (C-11); 119,0 (C-12b); 122,5 (C-7a); 122,8 (C-6); 124,3 (C-9); 125,0 (C-1); 126,6 (C-8); 127,6 (C-4'); 128,5 (C-2',6'); 129,9 (C-3',5'); 134,2 (C-10); 135,6 (C-5); 137,2 (C-4a); 139,7 (C-1'); 153,5 (C-12a); 155,8 (C-11a); 160,8 (C-3); 176,8 (C-7) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%)**: 353,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (10); 375,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (22). **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$**  calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{O}_3$ : 352,1099; encontrado: 352,1096.

**3-Cloro-5-fenilbenzo[c]xantona (108d)**, sólido amarelo,  $\eta$  74% (40 mg), **p.f.** 220-221 °C



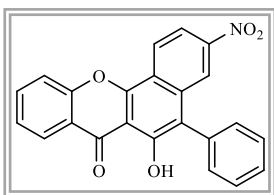
**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,47 (dd largo, 1H, H-9,  $J$  7,5 e 8,5 Hz); 7,50-7,55 (m, 5H, H-2',3',4',5',6'); 7,65 (dd, 1H, H-2,  $J$  2,0 e 8,9 Hz); 7,71 (dd, 1H, H-11,  $J$  1,4 e 8,5 Hz); 7,82 (ddd, 1H, H-10,  $J$  1,4; 7,5 e 8,5, Hz); 7,96 (d, 1H, H-4,  $J$  2,0 Hz); 8,25 (s, 1H, H-6); 8,41 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,4 e 8,5 Hz); 8,70 (d, 1H, H-1,  $J$  8,9 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  117,2 (C-6a); 118,1 (C-11); 122,4 (C-12b); 122,7 (C-7a); 123,3 (C-6); 124,6 (C-9); 124,8 (C-1); 125,7 (C-4); 126,6 (C-8); 127,7 (C-2); 127,9 (C-4'); 128,6 (C-2',6'); 130,0 (C-3',5'); 134,6 (C-10); 135,8 (C-5); 136,0 (C-4a); 136,2 (C-3); 138,7 (C-1'); 152,8 (C-12a); 155,7 (C-11a); 176,6 (C-7) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%)**: 357,1  $^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}]^+$  (57); 357,1  $^{37}\text{Cl}$   $[\text{M}]^+$  (23); 379,1  $^{35}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (100); 381,3  $^{37}\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (76). **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$**  calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{13}^{35}\text{ClO}_2$ : 356,0604; encontrado: 356,0607. Calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{13}^{37}\text{ClO}_2$ : 358,0575; encontrada: 358,0577.

**5-Fenil-3-nitrobenzo[c]xantona (108e)**, sólido laranja,  $\eta$  30% (16 mg), **p.f.** 260-262 °C



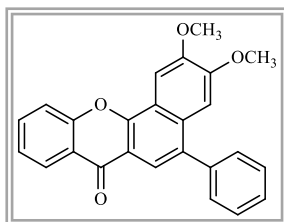
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,49 (dd largo, 1H, H-9,  $J$  7,0 e 8,1 Hz); 7,53-7,60 (m, 5H, H-2',3',4',5',6'); 7,77 (dlargo, 1H, H-11,  $J$  8,1 Hz); 7,87 (ddd, 1H, H-10,  $J$  1,4; 7,0 e 8,1 Hz); 8,40 (s, 1H, H-6); 8,44 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,4 e 8,1 Hz); 8,48 (dd, 1H, H-1,  $J$  2,0 e 9,2 Hz); 8,93 (d, 1H, H-4,  $J$  2,0 Hz); 8,95 (dd, 1H, H-2,  $J$  2,0 e 9,2 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  118,2 (C-11); 119,4 (C-6a); 120,2 (C-1); 122,4 (C-6); 122,9 (C-4); 124,3 (C-9); 125,1 (C-2); 126,8 (C-8); 127,5 (C-7a); 128,5 (C-4'); 128,9 (C-2',6'); 130,0 (C-3',4'); 134,4 (C-12b); 135,1 (C-10); 137,9 (C-5); 138,0 (C-4a); 148,0 (C-3); 152,1 (C-12a); 155,8 (C-11a); 176,4 (C-7) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%)**: 368  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (52); 390  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (32).

**5-Fenil-6-hidroxi-3-nitrobenzo[*c*]xantona (123)**, sólido laranja,  $\eta$  86% (50 mg), **p.f.** 230-233 °C



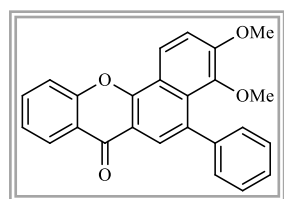
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,46 (d largo, 2H, H-3',5',  $J$  8,4 Hz); 7,52-7,56 (m, 1H, H-4'); 7,53-7,59 (m, 1H, H-9); 7,56-7,62 (m, 2H, H-2',6'); 7,79 (d largo, 1H, H-11,  $J$  8,3 Hz); 7,93 (ddd, 1H, H-10,  $J$  1,4; 7,0 e 8,3 Hz); 8,20 (dd, 1H, H-2,  $J$  2,2 e 9,2 Hz); 8,41 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,4 e 8,3 Hz); 8,51 (d, 1H, H-4,  $J$  2,2 Hz); 8,77 (d, 1H, H-1,  $J$  9,2 Hz); 12,71 (s, 1H, 6-OH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  109,5 (C-6a); 116,9 (C-2); 118,2 (C-11); 119,5 (C-5); 120,3 (C-12b); 121,3 (C-7a); 121,4 (C-4); 125,0 (C-1); 125,5 (C-9); 126,2 (C-8); 128,3 (C-4'); 128,9 (C-2',6'); 131,0 (C-3',5'); 133,3 (C-1'); 136,1 (C-10); 136,6 (C-4a); 148,7 (C-3); 153,0 (C-12a); 154,3 (C-6); 155,7 (C-11a); 182,0 (C-7) ppm. **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$**  calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ : 383,0794; encontrado: 383,0791

**5-Fenil-2,3-dimetoxibenzo[*c*]xantona (108f)**, sólido branco,  $\eta_{\text{global(108f,108g)}}$  60% (37 mg), **p.f.** 152-154 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,88 (s, 3H, 3- $\text{OCH}_3$ ); 4,18 (s, 3H, 2- $\text{OCH}_3$ ); 7,34 (s, 1H, H-4); 7,45 (ddlargo, 1H, H-9,  $J$  7,0 e 8,2 Hz); 7,46-7,49 (m, 1H, H-4'); 7,50-7,58 (m, 4H, H-2',3',5',6'); 7,75 (dd, 1H, H-11,  $J$  1,7 e 8,2 Hz); 7,79 (ddd, 1H, H-10,  $J$  1,7; 7,0 e 8,2 Hz); 8,01 (s, 1H, H-6); 8,13 (s, 1H, H-1); 8,45 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,7 e 8,2 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,9 (5- $\text{OCH}_3$ ); 56,2 (4- $\text{OCH}_3$ ); 102,0 (C-4); 105,9 (C-1); 116,4 (C-6a); 118,0 (C-11); 119,2 (C-12b); 120,7 (C-6); 122,4 (C-1'); 124,2 (C-9); 126,5 (C-7a); 126,7 (C-8); 127,6 (C-4'); 128,5 (C-2',6'); 129,9 (C-3',5'); 131,4 (C-4a); 134,1 (C-5); 135,3 (C-10); 139,9 (C-12a); 149,8 (C-2); 151,9 (C-3); 155,8 (C-11a); 176,9 (C-7) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%)**: 383,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100); 405,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (89). **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$**  para  $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{O}_4$ : 382,1205; encontrado: 382,1207.

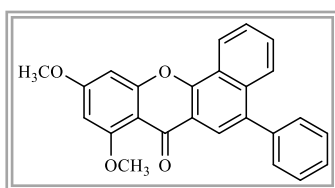
**5-Fenil-3,4-dimetoxibenzo[*c*]xantona (108g)**, sólido branco



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,18 (s, 3H, 4- $\text{OCH}_3$ ); 4,03 (s, 3H, 3- $\text{OCH}_3$ ); 7,34-7,46 (m, 6H, H-9, 2',3',4',5',6'); 7,49 (d, 1H, H-2,  $J$  9,2 Hz); 7,72 (d, 1H, H-11,  $J$  8,3 Hz); 7,79 (ddd, 1H, H-10,  $J$  1,5; 7,0 e 8,3 Hz); 8,04 (s, 1H, H-6); 8,41 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,5 e 8,3

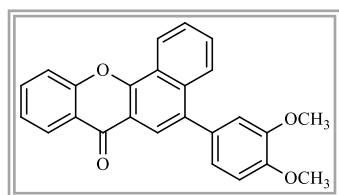
Hz); 8,60 (d, 1H, H-1,  $J$  9,2 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  56,4 (3-OCH<sub>3</sub>); 60,6 (4-OCH<sub>3</sub>); 110,1 (C-6a); 114,0 (C-2); 117,9 (C-6a); 118,0 (C-11); 120,1 (C-1); 122,6 (C-7a); 124,4 (C-9); 124,8 (C-6); 126,3 (C-4'); 126,6 (C-8); 126,9 (C-2',6'); 129,2 (C-3',5'); 130,4 (C-4a); 130,8 (C-5); 130,9 (C-1'); 134,2 (C-10); 141,4 (C-12a); 144,6 (C-4); 155,1 (C-3); 156,7 (C-11a); 178,9 (C-7) ppm. **MS (EI<sup>+</sup>)  $m/z$**  para C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: 382,1205; encontrado: 382,1207.

**5-Fenil-8,10-dimetoxibenzo[*c*]xantona (108h)**, sólido amarelado,  $\eta$  60% (34 mg), **p.f.** 236-238°C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,99 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 4,02 (s, 3H, 10-OCH<sub>3</sub>); 6,43 (d, 1H, H-11,  $J$  2,2 Hz); 6,75 (d, 1H, H-9,  $J$  2,2 Hz); 7,44-7,52 (m, 5H, H-2',3',4',5',6'); 7,66 (dt, 2H, H-2,3,  $J$  1,5 e 8,5 Hz); 7,98 (d, 1H, H-4,  $J$  8,5 Hz); 8,21 (s, 1H, H-6); 8,70 (d, 1H, H-1,  $J$  8,5 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,8 (8-OCH<sub>3</sub>); 56,4 (10-OCH<sub>3</sub>); 92,9 (C-11); 95,6 (C-9); 107,9 (C-7a); 118,2 (C-6a); 122,2 (C-6); 122,7 (C-1); 123,9 (C-12b); 126,5 (C-4); 126,53 (C-2); 127,5 (C-4'); 128,4 (C-2',6'); 129,0 (C-3); 130,2 (C-3',5'); 134,6 (C-4a); 136,2 (C-1'); 139,7 (C-5); 151,3 (C-12a); 159,5 (C-11a); 161,9 (C-10); 164,6 (C-8); 175,3 (C-7) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)**: 383,1 [M+H]<sup>+</sup> (100); 405,1 [M+Na]<sup>+</sup> (89). **MS (EI<sup>+</sup>)  $m/z$**  calculada para C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: 382,1205; encontrado: 382,1205.

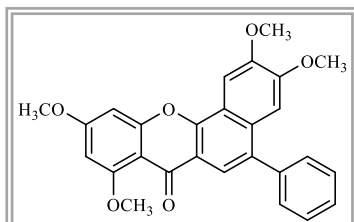
**5-(3,4-Dimetoxifenil)benzo[*c*]xantona (108i)**, sólido amarelado,  $\eta$  30% (34 mg), **p.f.** 182-184 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,93 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 7,02 (d, 1H, H-5',  $J$  8,2 Hz); 7,06 (d, 1H, H-2',  $J$  1,5 Hz); 7,09 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,5 e 8,2 Hz); 7,48 (ddd, 1H, H-9,  $J$  1,3; 7,0 e 8,1 Hz); 7,67-7,76 (m, 3H, H-3,2,11); 7,82 (ddd, 1H, H-10,  $J$  1,3; 7,0 e 8,1 Hz); 8,06 (dd, 1H, H-4,  $J$  1,5 e 8,0 Hz); 8,24 (s, 1H, H-6); 8,44 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,3 e 8,1 Hz); 8,80 (d, 1H, H-1,  $J$  8,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,8 (3'-OCH<sub>3</sub>); 56,0 (4'-OCH<sub>3</sub>); 111,0 (C-5'); 113,3 (C-2'); 117,0 (C-6a); 118,1 (C-11); 121,7 (C-6); 122,4 (C-6'); 122,5 (C-7a); 123,1 (C-1); 124,4 (C-9); 126,6 (C-8); 126,7 (C-4); 126,8 (C-2); 129,5 (C-3); 132,0 (C-1'); 134,4 (C-10); 135,3 (C-5); 136,3 (C-4a); 148,6 (C-3'); 148,8 (C-4'); 152,9 (C-12a); 155,8 (C-11a); 176,9

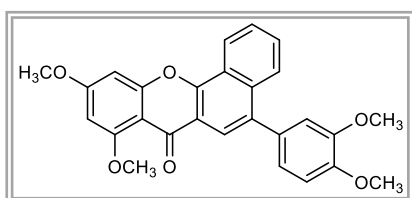
(C-7) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (%): 383,1 [M+H]<sup>+</sup> (90); 405,1 [M+Na]<sup>+</sup> (20). **MS (EI<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculada para C<sub>25</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>: 382,1205; encontrado: 382,1207.

**5-Fenilbenzo[c]-2,3,8,10-tetrametoxixantona (108j)**, sólido amarelo claro,  $\eta$  20% (9 mg), **p.f.** 167-169 °C



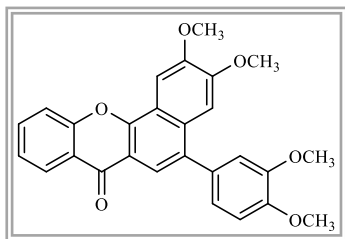
**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,86 (s, 3H, 2-OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, 10-OCH<sub>3</sub>); 4,01 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 4,16 (s, 3H, 3-OCH<sub>3</sub>); 6,42 (d, 1H, H-11,  $J$  2,3 Hz); 6,72 (d, 1H, H-9,  $J$  2,3 Hz); 7,34 (s, 1H, H-4); 7,49-7,55 (m, 5H, H-2',3',4',5',6'); 7,90 (s, 1H, H-1); 8,09 (s, 1H, H-6) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  55,8 (3-OCH<sub>3</sub>); 55,85 (10-OCH<sub>3</sub>); 56,2 (2-OCH<sub>3</sub>); 56,4 (8-OCH<sub>3</sub>); 92,9 (C-11); 95,5 (C-9); 101,6 (C-1); 105,8 (C-4); 107,8 (C-7a); 118,8 (C-6a); 121,0 (C-6); 126,8 (C-12b) 128,5 (C-2',6'); 129,4 (C-4'); 130,0 (C-3',5'); 130,8 (C-5); 135,0 (C-4a); 140,1 (C-1'); 149,7 (C-2); 150,7 (C-3); 151,5 (C-12a); 159,4 (C-11a); 161,9 (C-10); 164,5 (C-8); 175,4 (C-7) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (%): 443,1 [M+H]<sup>+</sup> (80). **MS (EI<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculada para C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>: 442,1467; encontrado: 442,1420.

**8,10-Dimetoxi-5-(3,4-dimetoxifenil)benzo[c]xantona (108k)**, sólido amarelo,  $\eta$  27% (18 mg), **p.f.** 224-226 °C



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,92 (s, 3H, 3'-OCH<sub>3</sub>); 3,98 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 3,99 (s, 3H, 8-OCH<sub>3</sub>); 4,02 (s, 3H, 10-OCH<sub>3</sub>); 6,43 (d, 1H, H-11,  $J$  2,3 Hz); 6,75 (d, 1H, H-9,  $J$  2,3 Hz); 7,02 (d, 1H, H-2',  $J$  8,1 Hz); 7,05 (d, 1H, H-5',  $J$  1,8 Hz); 7,08 (d, 1H, H-6',  $J$  1,8 e 8,1 Hz); 7,62-7,67 (m, 2H, H-2,3); 8,03 (dlargo, 1H, H-4,  $J$  7,9 Hz); 8,21 (s, 1H, H-6); 8,69 (dlargo, 1H, H-1,  $J$  7,9 Hz) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  55,9 (3'-OCH<sub>3</sub>); 55,9 (4'-OCH<sub>3</sub>); 56,0 (8-OCH<sub>3</sub>); 56,5 (10-OCH<sub>3</sub>); 93,0 (C-11); 95,6 (C-9); 108,0 (C-7a); 111,0 (C-5'); 113,5 (C-2'); 118,3 (C-6a); 122,1 (C-6); 122,5 (C-1); 122,7 (C-6'); 124,0 (C-12b); 126,5 (C-4); 126,6 (C-2); 129,0 (C-3); 132,4 (C-5); 134,8 (C-4a); 136,1 (C-1'); 148,6 (C-3'); 148,8 (C-4'); 151,3 (C-12a); 159,5 (C-11a); 161,9 (C-10); 164,6 (C-8); 175,5 (C-7) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (%): 443,2 [M+H]<sup>+</sup> (100); 465,1 [M+Na]<sup>+</sup> (43). **MS (EI<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculada para C<sub>27</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>: 442,1416; encontrado: 442,1422.

**2,3-Dimetoxi-5-(3,4-dimetoxifenil)benzo[*c*]xantona (108I)**, sólido amarelo claro,  $\eta$  46% (17 mg)



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,89 (s, 3H, 2- $\text{OCH}_3$ ); 3,93 (s, 3H, 3''- $\text{OCH}_3$ ); 3,99 (s, 3H, 4''- $\text{OCH}_3$ ); 4,18 (s, 3H, 3- $\text{OCH}_3$ ); 7,03 (d, 1H, H-2',  $J$  8,1 Hz); 7,08 (d, 1H, H-5',  $J$  1,8 Hz); 7,11 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,8 e 8,1 Hz); 7,38 (s, 1H, H-4); 7,47 (ddd, 1H, H-9,  $J$  1,3; 7,0 e 8,0 Hz); 7,74 (dlargo, 1H, H-11,  $J$  8,0 Hz); 7,78 (ddlargo, 1H, H-10,  $J$  7,0 e 8,0 Hz); 8,00 (s, 1H, H-6); 8,12 (s, 1H, H-1); 8,43 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,3 e 8,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  102,0 (C-1); 106,0 (C-4); 111,2 (C-5'); 113,1 (C-2'); 116,4 (C-6a); 118,0 (C-11); 119,2 (C-7a); 120,5 (C-6); 122,3 (C-6'); 122,4 (C-12b); 124,3 (C-10); 126,7 (C-8); 131,7 (C-4a); 132,5 (C-5); 134,2 (C-1'); 135,1 (C-9); 148,6 (C-3'); 148,9 (C-4'); 149,8 (C-2); 152,0 (C-3..); 152,1 (C-12a); 155,8 (C-11a); 177,0 (C-7) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%):** 443,2  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100). **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{22}\text{O}_6$ :** 442,1466; encontrado: 442,1464.





# Capítulo 7.A

## **Bibliografía**



## Bibliografia

- 1a)** van Acker, F. A. A.; Hageman, J. A.; Haenen, G. R. M. M.; van der Vijgh, W. J. F.; Bast, A.; Menge, W. M. P. B.; *J. Med. Chem.*; **2000**, 43, 3752-3760. **b)** Suzuki, T.; Hara, H.; *J. Nutr. Biochem.*; **2011**, 22, 401-408. **c)** Herrerias, T.; Oliveira, B. H. d.; Gomes, M. A. B.; Oliveira, M. B. M. d.; Carnieri, E. G. S.; Cadena, S. M. S. C.; Martinez, G. R.; Rocha, M. E. M.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2008**, 16, 854-861.
- 2a)** Martens, S.; Mithöfer, A.; *Phytochemistry*; **2005**, 66, 2399-2407. **b)** Xiau, J.; Ni, X.; Cai, G.; Chen, X.; *Crit. Rev. Food Sci. Nutrition*; **2015**, 55, 16-31.
- 3a)** Burckhardt, P.; Dawson-Hughes, B.; Weaver, C. M.; *Nutritional Influences On Bone Health*; 8<sup>th</sup> International Symposium, **2013**, Springer, London, pg. 157-169. **b)** Mir, I. A.; Tikku, A. B.; *Nutrition and Cancer*; **2015**, 67, 27-42. **c)** Hoffmann, B. G.; Lunder, H. T.; *Planta Med.*; **1984**; 50, 361.
- 4)** Tripoli, E.; La Guardia, M.; Giammanco, S.; Di Majo, D.; Giammanco, M.; *Food Chem.*; **2007**, 104, 466-479.
- 5)** Di Majo, D.; Giammanco, M.; La Guardia, M.; Tripoli, E.; Giammanco, S.; Finotti, E.; *Food Res. Int.*, **2005**, 38, 1161-1166.
- 6a)** Bhatia, G.; Khanna, A. K.; Sonkar, R.; Mishra, S. K.; Srivastava, S.; Lakshmi, V.; *Med. Chem. Res.*; **2011**, 20, 1622-1626. **b)** Pandino, G.; Lombardo, S.; Mauromicale, G.; Williamson, G.; *Food Chem.*; **2011**, 126, 417-422. **c)** Rice-Evans, C. A.; Miller, N. J.; Paganga, G.; *Free Rad. Biol. Med.*; **1996**, 20, 933-956. **d)** Pietta, P. G.; *J. Nat. Prod.*; **2000**, 63, 1035-1042. **e)** Chan, E. C. H.; Patchareewan, P.; Owen, L. W.; *J. Cardiovasc. Pharmacol.*; **2000**, 35, 326-333. **f)** Kumar, G. S.; Tiwari, A. K.; Rao, V. R. S.; Prasad, K. R.; Ali, A. Z.; Babu, K. S.; *J. Asian. Nat. Prod. Res.*; **2010**, 12, 978-984.
- 7)** Almeida, E. R.; Xavier, H. S.; Chaves, T. M.; Couto, G. B. C.; Aragao-Neto, A. C.; Silva, A. R.; Silva, L. L. S.; *Int. J. Appl. Res. Nat. Prod.*; **2009**, 2, 44-52.
- 8)** Nijveldt, R. J.; Nood, E. v.; Hoorn, D. E. v.; Boelens, P. G.; Norren, K. v.; Leeuwen, P. A. v.; *Am. J. Clin. Nutr.*; **2001**, 74, 418-425.
- 9)** Mostahar, S.; Alam, S.; Islam, A.; *Indian J. Chem.*; **2006**, 45B, 1478-1486.
- 10)** Liu, Y. L.; Ho, D. K.; Cassady, J. M.; Cook, V. M.; Barid, W. M.; *J. Nat. Prod.*; **1992**, 55, 357-363.

- 11a)** Shin, J. S.; Kim, K. S.; Kim, M. B.; Jeong, J. H.; Kim, B. K.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **1999**, 9, 869-874. **b)** Dao, T. T.; Chi, Y. S.; Kim, J.; Kim, H. P.; Kim, S.; Park, H.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2004**, 14, 1165-1167.
- 12)** Lázaro, M. L.; *Mini-Rev. Med. Chem.*; **2009**, 9, 31-59.
- 13)** Theja, D. N.; Choudary, T. P.; Reddy, M. I.; Avss, G.; Reddy, K. U.; *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*; **2011**, 3, 51-54.
- 14)** Chanet, A.; Milenkovic, D.; Manach, C.; Mazur, A.; Morand, C.; *J. Agric. Food Chem.*; **2012**, 60, 8809-8822.
- 15)** Emami, S.; Shojapour, S.; Faramarzi, M. A.; Samadi, N.; Irannejad, H.; *Eur. J. Med. Chem.*; **2013**, 66, 480-488.
- 16)** Navrátilová, A.; Schneiderová, K.; Veselá, D.; Hanáková, Z.; Fontana, A.; Acqua, S. D.; Cvačka, J.; Innocenti, G.; Novotná, J.; Urbanová, M.; Pelletier, J.; Čížek, A.; Žemličková, H.; Šmejkal, K.; *Phytochemistry*, **2013**, 89, 104-113.
- 17)** Painuly, P.; Tandon, J. S.; *Phytochemistry*; **1983**, 22, 243-245.
- 18)** Seixas, R. S. G. R.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Aust. J. Chem.*; **2008**, 61, 718-724.
- 19)** Filipe, P.; Silva, A. M. S.; Seixas, R. S. G. R.; Pinto, D. C. G. A.; Santos, A.; Patterson, L. K.; Silva, J. N.; Cavaleiro, J. A. S.; Freitas, J. P.; Mazière, J.-C.; Santus, R.; Morlière, P.; *Biochem. Pharmacol.*; **2009**, 77, 957-964.
- 20)** Jayashree, B. S.; Alam, A.; Nayak, Y.; Kumar, D. V.; *Med. Chem. Res.*; **2012**, 21, 1991-1996.
- 21)** Varma, R. S.; Saini, R. K.; Kumar, D.; *J. Chem. Res. (S)*; **1998**, 348-349.
- 22)** Kumar, P.; Bodas, M. S.; *Org. Lett.*; **2000**, 2, 3821-3823.
- 23)** Sandulache, A.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Almeida, L. M. P. M.; Cavaleiro, J. A. S.; *New J. Chem.*; **2003**, 27, 1592-1598.
- 24)** Santos, C. M. M.; *Transformações de cetonas  $\alpha,\beta$  e  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturadas. Novas rotas de síntese de 2,3-diarilxantonas*; **2007**; Tese de Doutorado; Universidade de Aveiro.
- 25)** Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *New J. Chem.*; **2000**, 24, 85-92.
- 26a)** Rocha, D. H. A.; *Estudos de reação de Heck de 3-bromoflavonas com estirenos*; **2009**; Tese de Mestrado; Universidade de Aveiro. **b)** Rocha, D. H. A.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Patonay, T.; Cavaleiro, J. A. S.; *Synlett*; **2012**, 23, 559-564.
- 27)** Jain, A. C.; Sharma, A.; Singh, B.; *Indian. J. Chem.*; **1983**, 22B, 759-761.

- 28) Makrandi, J. K. ; Kumari, V.; *Indian. J. Chem.*; **1991**, 30B, 1142-1144.
- 29) Riva, C.; Toma, C.; Donadel, L.; Boi, C.; Pennini, R.; Motta, G.; Leonardi, A.; *Synthesis*; **1997**, 195-201.
- 30) Kumar, D.; Patel, G.; Mishra, B.; Varma, R. S.; *Tetrahedron Lett.*, **2008**, 49, 6974-6976.
- 31) Kagawa, H.; Shigematsu, A.; Ohta, S.; Harigaya, Y.; *Chem. Pharm. Bull.*; **2005**, 53, 547-554.
- 32) Akçok, İ; Çağır, A.; *Bioorg. Chem.*; **2010**, 139-143.
- 33a) Maki, Y.; Shimada, K.; Sako, M.; Hirota; *Tetrahedron*; **1988**, 44, 3187-3194. b) Stermitz, F. R.; Adamovics, J. A.; Geigert, J.; *Tetrahedron*; **1975**, 31, 1593-1595. c) Matsushima, R.; Kageyama, H.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2*; **1985**, 743-748.
- 34) Choudary, B. M.; Ranganath, K. V. S.; Yadav, J.; Kantam, M. L.; *Tetrahedron Lett.*; **2005**, 46, 1369-1371 e referências citadas no artigo.
- 35) Kavala, V.; Lin, C. Kuo, C.-W.; Fang, H.; Yao, C.-F.; *Tetrahedron*, **2012**, 68, 1321-1329.
- 36) Mallavadhani, U. V.; Sahoo, L.; Kumar, K. P.; Murty, U. S.; *Med. Chem. Res.*; **2013**, DOI 10.1007/s00044-013-0876x.
- 37) Wang, L.; Liu, X.; Dong, Z.; Fu, X.; Feng, X.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2008**, 47, 8670-8673.
- 38) Kumar, A.; Sharma, S.; Tripathi V. D.; Srivastava, S.; *Tetrahedron*; **2010**, 66, 9445-9449.
- 39) Chen, P.-Y.; Wang, T.-P.; Chiang, M. Y.; Huang, K.-S.; Tzeng, C.-C.; Chen, Y.-L.; Wang, E.-C.; *Tetrahedron*, **2011**, 67, 4155-4160.
- 40) Ahmed, N.; Konduru, N. K.; Kumar, A.; *J. Mol. Cat. A: Chem.*; **2013**, 373, 135-141.
- 41a) Skonieczny, K.; Charalambidis, G.; Tasior, M.; Krzeszewski, M.; Kalkan-Burat, A.; Coutsolelos, A. G.; Gryko, D. T.; *Synthesis*; **2012**, 44, 3683-3687. b) Aldred, R.; Johnston, R.; Levin, D.; Neilan, J.; *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1*; **1994**, 1823-1830. c) Kantlehner, W.; *Eur. J. Org. Chem.*; **2003**, 2530-2546.
- 42a) Ohsawa, K.; Yoshida, M.; Doi, T.; *J. Org. Chem.*; **2013**, 78, 3438-3444. b) Kalsi, P. S.; *Organic reaction stereochemistry and mechanism*; **2006**; New Age International Publishers, New Delhi, pg. 277. c) Kumar, R.; Sharma, P. K.; Mishra, P. S.; *Int. J. PharmTech. Res.*; **2012**, 4, 266-279.

- 43) Smith, W. E.; *J. Org. Chem.*; **1972**, 37, 3972-3973.
- 44) Chavan, S. P.; Lasonkar, P. B.; *Tetrahedron Lett.*; **2013**, 54, 4789-4792.
- 45) Hofsløkken, N. U.; Skattebøl; *Acta Chem. Scand.*, **1999**, 53, 258-262
- 46) Meth-Cohn, O.; *Tetrahedron Lett.*; **1985**, 26, 1901-1904.
- 47) Rajput, A. P.; Girase, P. D.; *Int. J. Pharm. Chem. Biol. Sciences*; **2012**, 3, 25-43.
- 48) Wong, F. F.; Huang, Y.-Y.; *Tetrahedron*; **2011**, 67, 3863-3867.
- 49) Nohara, A.; Umetani, T.; Sanno, Y.; *Tetrahedron Lett.*; **1973**, 14, 1995-1998.
- 50) Sabitha, G.; *Aldrichimica Acta*; **1996**, 29, 15-25.
- 51a) Sandulache, A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Tetrahedron Lett.*; **2002**, 58, 105-114. b) Sandulache, A.; *Novas metodologias de síntese de xantonas*; **2001**; Tese de Doutorado; Universidade de Aveiro.
- 52) Ali, T. E.; Ibrahim, M. A.; El-Gendy, Z. M.; El-Amin, E. M.; *Synth. Comm.*; **2013**, 43, 3329-3341.
- 53) Brown, P. E.; Marcus, W. Y.; Anastasis, P.; *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. I*; **1985**, 1127-1136.
- 54) Hegab, M. I.; Abdulla, M. M.; *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*; **2006**, 339, 41-47 e referências citadas neste artigo.
- 55) Ramada, S.; Krupadanam, G. L. D.; *Synth. Commun.*; **2000**, 30, 1103-1114.
- 56a) Hesse, S.; Kirsch, G.; *Tetrahedron Lett.*; **2002**, 43, 1213-1215. b) Bera, R.; Swamy, N. K.; Dhananjaya, G.; Babu, J. M.; Kumar, P. R.; Mukkanti, K.; Pal, M.; *Tetrahedron*; **2007**, 63, 13018-13023.
- 57) Davies, S. G.; Mobbs, B. E.; Goodwin, C. J.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*; **1987**, 2597-2604.
- 58) Hoshino, Y.; Miyaura, N.; Suzuki, A.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*; **1988**, 61, 3008-3010.
- 59) Shaw, H.; Perlmutter, H. D.; Gu, C.; *Chem. Org. Chem.*; **1997**, 62, 236-237.
- 60a) Bovonsombat, P.; Rujiwarangkul, R.; Bowornkiengkai, T.; Leykajarakul, J.; *Tetrahedron Lett.*; **2007**, 48, 8607-8610. b) Pravst, I.; Zupan, M.; Stavber, S.; *Tetrahedron Lett.*; **2006**, 47, 4707-4710. c) Mohan, R. B.; Reddy, N. C. G.; *Synth. Comm.*; **2013**, 43, 2603-2614.
- 61) Joo, Y. H.; Kim, J. K.; Kang, S.-H.; *Synth. Comm.*; **2002**, 32, 1653-1658.
- 62) Joo, Y. H.; Kim, J. K.; *Synth. Comm.*; **1998**, 28, 4287-4293.
- 63) Hideyoshi, M.; Shouko, N.; Akinori, N.; Mitsuru, S.; *Chem. Lett.*; **2007**, 36, 522-523.

- 64)** Sayana, S.; *Heterocycles*; **2011**, 83, 1267-1274.
- 65a)** Silva, A. M. S.; Vieira, J. S.; Brito, C. M.; Cavaleiro, J. A. S.; Patonay, T.; Lévai, A.; Elguero, J.; *Monatsh. Chem.*; **2004**, 135, 293-308. **b)** Rho, H.S.; Ko, B.-S.; Kim, H. K.; Ju, Y.-S.; *Synth. Commun.*; **2002**, 32, 1303-1310.
- 66a)** Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Synlett*; **2007**, 20, 3113-3116. **b)** Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Eur. J. Org. Chem.*; **2009**, 2642-2660.
- 67)** Ferreira, J. P. A.; Silva, V. L. M.; Elguero, J.; Silva, A. M. S.; *Tetrahedron*; **2013**, 69, 9701-9709.
- 68a)** Doria, G.; Romeo, C.; Forgione, A.; Sberze, P.; Tibolla, N.; *J. Med. Chem.-Chim. Ther.*; **1979**, 14, 347-351. **b)** Gerwick, W. H.; Lopez, A.; Van Duyne, G. D.; Clardy, J.; Ortiz, W.; Baez, A.; *Tetrahedron Lett.*; **1986**, 27, 1979-1982. **c)** Gerwick, W. H.; *J. Nat. Prod.*; **1989**, 52, 252-256. **d)** Brion, J. D.; Le Baut, G.; Zammattio, F.; Pierre, A.; Atassi, G.; Belachmi, L.; *Eur. Pat. Appl.*; **1991**, EP 454, 587.
- 69a)** Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Levai, A.; Patonay, T.; *ARKIVOC*; **2004**, vii, 106-123. **b)** Lokshin, V.; Heynderickx, A.; Samat, A.; Pepe, G.; Guglielmetti, R.; *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6761-6764.
- 70)** Sonawane, S. A.; Chavan, V. P.; Karale, B. K.; Shingare, M. S.; *Indian J. Heterocycl. Chem.*; **2002**, 12, 65-66.
- 71)** Alonso, R.; Brossi, A.; *Tetrahedron Lett.*; **1988**, 29, 735-738.
- 72)** Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Elguero, J.; *Liebigs Ann./ Recueil*; **1997**, 2065-2068.
- 73)** Karale, B. K.; Gill, C. H.; Shingare, M. S.; *Indian J. Heterocycl. Chem.*; **2003**, 12, 267-270.
- 74a)** Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Patonay, T.; *Synlett*; **2004**, 15, 2717- 2720. **b)** Silva, V. M. S.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Vasas, A.; Patonay, T.; *Monatsh. Chem.*; **2008**, 139, 1307-1315. **c)** Silva, V. L. M.; *Síntese e transformação de 3-estirilcromonas e 3-(2-hidroxifenil)pirazóis com potencial actividade analgésica*; **2006**; Tese de Doutoramento Universidade de Aveiro.
- 75)** Patonay, T.; Vasas, A.; Kiss-Szikszai, A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Aust. J. Chem.*; **2010**, 63, 1582-1593

- 76a)** Fernandes, E. G. R.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Silva, F. M.; Borges, M. F. M.; Pinto, M. M. M.; *Mag. Reson. Chem.*; **1998**, 36, 305. **b)** Jun, K.-Y.; Lee, E.-Y.; Jung, M.-J.; Lee, O.-H.; Lee, E.-S.; Choo, H.-Y. P.; Na, Y.; Kwon, Y.; *Eur. J. Med. Chem.*; **2011**, 46, 1656-1664. **c)** Su, Q.-G.; Liu, Y.; Cai, Y.-C.; Sun, Y.-L.; Wang, B.; Xian, L. J.; *Invest. New Drugs*; **2011**, 29, 1230-1240. **d)** Velíšek, J.; Davidek, J.; Cejpek, K.; *Czech. J. Food Sci.*; **2007**, 26, 73-98. **e)** Hu, L.; Hu, H.; Wu, W.; Chai, X.; Luo, J.; Wu, Q.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2011**, 21, 4013-4015.
- 77)** Thomson, T.; *Chemistry of Organic Bodies, Vegetables*; **1838**; Foreign Bookseller and Publisher, Paris, p.g. 826.
- 78a)** Gupta, R. R.; *Topics in Heterocyclic Chemistry - Bioactive Heterocycles*; **2007**; Springer, Berlin, Vol. 9, pg. 139. **b)** Khan, M. T. H. ; Ather, A.; *Advances in Phytomedicine-Lead molecules from natural products*; **2006**; Elsevier, Amsterdam, Vol. 2, pg. 273.
- 79)** Wang, H.-F.; Shen, R.; Jia, L.; Wu, J.-C.; Tang, N.; *Chem. Pharm. Bull.*; **2009**, 57, 808-813.
- 80)** Cho, H. J.; Jung, M.-J.; Woo, S.; Kim, J.; Lee, E.-S.; Kwon, Y.; Na, Y.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2010**, 18, 1010-1017.
- 81)** Limón, M. C.; Rodríguez-Ortiz, R.; Avalos, J.; *Appl. Microbiol. Biotechnol.*; **2010**, 87, 21-29.
- 82a)** Finnegan, R. A.; Stephani, G. M.; Ganguli, G.; Bhattacharya, S. K.; *J. Pharm. Sci.*; **1968**, 47, 1038-1049. **b)** Sethiya, N. K.; Patel, M. B.; Mishra, S. H.; *Pharmacogn. Rev.*; **2010**, 4, 49-57.
- 83)** Da Re. P.; Sagramora, L.; Mancini, V.; Valenti, P.; Cima, L.; *J. Med. Chem.*; **1970**, 13, 527-531.
- 84)** Pfister, J. R.; Ferraresi, R. W.; Harrison, I. T.; Rooks, W. H.; Roszkowski, A. P.; Van Horn, A.; Freid, J. H.; *J. Med. Chem.*; **1972**, 15, 1032-1035.
- 85a)** Gonzalez, M. J.; Nascimento, M. S. J.; Cidade, H. M.; Pinto, M. M. M.; Kijoa, A.; Anantachoke, C.; Silva, A. M. S.; Herz, W.; *Planta Med.*; **1999**, 65, 368. **b)** Ngoupayo, J.; Tabopda, T. K.; Ali, M. S.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2009**, 17, 5688-5694.
- 86a)** Nkengfack, A.; Mkounga, P.; Meyer, M.; Fomum, Z. T.; Bodo, B.; *Phytochemistry*; **2002**, 61, 181-187. **b)** Boonsri, S.; Karalai, C.; Ponglimanont, C.; Kanjana-opas, A.; Chantrapromma, K.; *Phytochemistry*; **2006**, 67, 723-727. **c)** Boonnak, N.; Karalai, C.;



- Chantrapromma, S.; Ponglimanont, C.; Fun, H.-K.; Kanjana-Opas, A.; Chantrapromma, K.; Kato, S.; *Tetrahedron*; **2009**, 65, 3003-3013.
- 87)** Gopalakrishnan, G.; Banumathi, B.; Suresh, G.; *J. Nat. Prod.*; **1997**, 60, 519-524.
- 88a)** Yamini, K.; Chalapathi, V.; *Int. J. PharmTech. Res.*; **2010**, 2, 485-487. **b)** Gopalakrishnan, C.; Shankaranarayanan, D.; Kameswaran, L.; Nazimudeen, S. K.; *Indian. J. Exp. Biol.*; **1980**, 18, 843-846. **c)** Lin, C. N.; Chung, M. I.; Liou, S. J.; Lee, T. H.; Wang, J. P.; *J. Pharmacy. Pharmacol.*; **1996**, 48, 532-538. **d)** Chen, L.-G.; Yang, L.-L.; Wang, C.-C.; *Food Chem. Toxic.*; **2008**, 46, 688-693.
- 89a)** Likhitwitayawuid, K.; Phadungchroen, T.; Krungkrai, J.; *Planta Med.*; **1998**, 64, 70-72. **b)** Mahabusarakam, W.; Chairerk, P.; Taylor, W. C.; *Phytochemistry*; **2005**, 66, 1148-1153. **c)** Hay, A.-E.; Hélesbeux, J.-J.; Duval, O.; Labaïed, M.; Grellier, P.; Richomme, P.; *Life Sci.*; **2004**, 75, 3077-3085. **d)** Isaka, M.; Jaturapat, A.; Rukseree, K.; Danwisetkanjana, K.; Tanticharoen, M.; Thebtaranonth, Y.; *J. Nat. Prod.*; **2001**, 64, 1015-1018 **e)** Laphookhieo, S.; Maneerat, W.; Koysomboon, S.; *Molecules*; **2009**, 14, 1389-1395.
- 90)** Groweiss, A.; Cardellina, J. H.; Boyd, M. R.; *J. Nat. Prod.*; **2000**, 63, 1537-1539.
- 91a)** Kupchan, S. M.; Streelman, D. R.; Sneden, A. T.; *J. Nat. Prod.*; **1980**, 43, 296-301. **b)** Abou-Shoer, M.; Boettner, F. E.; Chang, C.-J.; Cassady, J. M.; *Phytochemistry*; **1988**, 27, 2795-2800. **c)** Woo, S.; Jung, J.; Lee, C.; Kwon, Y.; Na, Y.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2007**, 17, 1163-1166. **d)** Ho, C.-K.; Huang, Y.-L.; Chen, C.-C.; *Planta Med.*; **2002**, 68, 975-979. **d)** Yi, T.; Yi, Z.; Cho, S. G.; Luo, J.; Pandey, M. K.; Aggarwal, B. B.; Liu, M.; *Cancer Res.*; **2008**, 68, 1843-1850. **e)** Yang, Y.; Yang, L.; You, Q. D.; Nie, F. F.; Gu, H. Y.; Zhao, L.; Wang, X. T.; Gui, Q. L.; *Cancer Lett.*; **2007**, 256, 259-266.
- 92)** Ghosal, S.; Rao, G.; Saravana, V.; Misra, N.; Rana, D.; *Indian J. Chem.*; **1996**, 35B, 561-566.
- 93a)** Pauletti, P. M.; Castro-Gamboa, I.; Silva, D. H. S.; Young, M. C. M.; Tomazela, D. M.; Eberlin, M. N.; Bolzani, V. S.; *J. Nat. Prod.*; **2003**, 66, 1384-1387. **b)** Lannang, A. M.; Komguem, J.; Ngninzeko, F. N.; Tangmouo, J. G.; Lontsi, D.; Ajaz, A.; Choudhary, M. I.; Ranjit, R.; Devkota, K. P.; Sondengam, B. L.; *Phytochemistry*; **2005**, 66, 2351-2355. **c)** Patro, B. S.; Chintalwar, G. J.; Chattopadhyay, S.; *Nat. Prod. Res.*; **2005**, 19, 347-354. **d)** Joubert, E.; Richards, E. S.; Merwe, J. D. V. d.; Beer, D.; Manley, M.; Gerderblom, W. C. A.; *J. Agric. Food Chem.*; **2008**, 56, 954-963. **e)** Chin, Y.-W.; Jung, H.-A.; Chai, H.; Keller, W. J.; Kinghorn, A. D.; *Phytochemistry*; **2008**, 69, 754-758. **f)** Ee, G. C. L.; Teo, S.

- H.; Rahmani, M.; Lim, C. K.; Lim, Y. M.; Go, R.; *Nat. Prod. Res.*; **2011**, 10, 995-1003. g) Chen, Y.; Fan, H.; Yang, G.-Z.; Jiang, Y.; Zhong, F.-F.; He, H.-W.; *Helv. Chim. Acta*; **2011**, 94, 662-66. h) Potterat, O.; *Curr. Org. Chem.*; **1997**, 1, 415-440.
- 94a)** Minami, H.; Kinoshita, M.; Fukuyama, Y.; Kodama, M.; Yoshizama, T.; Sugiura, M.; Nakagawa, K.; Tago, H.; *Phytochemistry*; **1994**, 36, 501-506. **b)** Minami, H.; Takahashi, E.; Fukuyama, Y.; Kodama, M.; Yoshizawa, T.; Nakagawa, K.; *Chem. Pharm. Bull.*; **1995**, 43, 347-349. **c)** Chang, C. H.; Lin, C. C.; Hattori, M.; Namba, T.; *J. Ethnopharmacol.*; **1994**, 44, 79-85. **d)** Abdel-Lateff, A.; Klemke, C.; König, G. M.; Wright, A. D.; *J. Nat. Prod.*; **2003**, 66, 706-708.
- 95)** Andreu, G., P.; Delgado, R.; Velho, J.; Inada, N. M.; Curti, C.; Vercesi, A. E.; *Pharmacol. Res.*; **2005**, 51, 427-435.
- 96a)** Pinto, M. M. M.; Sousa, M. E.; Nascimento, M. S. J.; *Curr. Med. Chem.*; **2005**, 12, 2517-2538. **b)** Weecharangsan, W.; Opanasopit, P.; Sukma, M.; Ngawhirunpat, T.; Sotanaphun, U.; Siripong, P.; *Med. Princ. Pract.*; **2006**, 15, 281-287.
- 97)** Cornforth, J. W.; Ryback, G.; Robinson, P. M.; Park, D.; *J. Chem. Soc. C*; **1971**, 2786-2790.
- 98)** Balan, J.; Fuska, J.; Kuhr, I.; Kuhrová, V.; *Folia Microbiol.*; **1970**, 15, 479-484.
- 99a)** Henderson, J. F.; Battell, M. L.; Zombor, G.; Fuska, J.; Nemec, P.; *Biochem. Pharmacol.*; **1977**, 26, 1973-1977. **b)** Zhan, J.; Burns, A. M.; Liu, M. X.; Faeth, S. H.; Gunatilaka, A. A. L.; *J. Nat. Prod.*; **2007**, 70, 227-232.
- 100)** Liu, Y.; Ma, L.; Chen, W.-H.; Wang, B.; Xu, Z.-L.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2007**, 15, 2810-2814.
- 101)** Yokoe, I.; Higuchi, K.; Shirataki, Y.; Komatsu, M.; *Chem. Pharm. Bull.*; **1981**, 29, 2670-2674.
- 102)** Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Tavares, H. R.; Cavaleiro, J. A. S.; Jimeno, M. L.; Elguero, J.; *Eur. J. Org. Chem.*; **1998**, 2031-2038.
- 103)** Henderson Jr., W. A.; Ullman, E. F.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1965**, 87, 5424-5433.
- 104)** Rao, K. M.; Rajagopal, S.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*; **1974**, 47, 2059-2060.
- 105)** Xu, W.-Z.; Huang, Z.-T.; Zheng, Q.-Y.; *J. Org. Chem.*; **2008**, 73, 5606-5608.
- 106)** Kraus, G. A.; Mengwasser, J.; *Molecules*; **2009**, 14, 2857-2861.
- 107)** Brito, C. M.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Silva, A. M. G.; Tomé, A. C.; Cavaleiro, J. A. S.; *Eur. J. Org. Chem.*; **2006**, 2558-2569.

- 108a)** Hellwinkel, D.; *Systematic nomenclature of organic chemistry*; **2001**; Springer, Berlim, pg. 112. **b)** Fernandes, A. C.; Herold, B.; Maia, H.; Rauter, A. P.; Rodrigues, J. A. R.; *Guia IUPAC para a nomenclatura de compostos orgânicos*; **2002**; Lidel-edições técnicas, lda, Lisboa. **c)** Fox, R. B.; Powell, W. H.; *Nomenclature of organic compounds Principles and practice*, **2001**; American Chemical Society, second edition, New York. **d)** International Union of Pure and Applied Chemistry, consultado no dia 13/12/2014, <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/>.
- 109a)** Otterlo, W. A. L. van; Ngidi, E. L.; Kuzvidza, S.; Morgans, G. L.; Moleele, S. S.; Koning, C. B. de; *Tetrahedron*, **2005**, 61, 9996-10006. **b)** Joulain, D.; Tabacchi, R.; *Phytochemistry*; **1994**, 37, 1769-1770.
- 110)** Tomé, A.; *Introdução à nomenclatura dos compostos orgânicos*; **2010**, Escolar Editora, Lisboa.
- 111a)** Zhou, Z.; Zhao, P.; Huang, W.; Yang, G.; *Adv. Synth. Catal.*; **2006**, 348, 63-67. **b)** Rho, H. S.; Ko, B.-S.; Ju, Y.-S.; *Synth. Commun.*; **2001**, 31, 2101-2106.
- 112a)** Chinchilla, R. ; Nájera, C.; *Chem. Rev.*; **2007**, 107, 874-922. **b)** Chinchilla, R.; Nájera, C.; *Chem. Soc. Rev.*; **2011**, 40, 5084-5121.
- 113)** He, Y.; Cai, C.; *J. Organomet. Chem.*; **2011**, 696, 2689-2692.
- 114a)** Likhar, P. R.; Subhas, M. S.; Roy, M.; Roy, S.; Kantam, M. L.; *Helv. Chim. Acta*; **2008**, 91, 259-264. **b)** Tohda, Y.; Sonogashira, K.; Hagihara, N.; *Synthesis*; **1977**, 777-778.
- 115a)** Das, B.; Krishnaiah, M.; Venkateswarlu, K.; Reddy, V. S.; *Tetrahedron Lett.*; **2007**, 48, 81-83. **b)** Zhang, F. J. ; Li, Y. L.; *Synthesis*; **1993**, 565-567. **c)** Godoi, B.; Schumacher, R. F.; Zeni, G.; *Chem. Rev.*; **2011**, 111, 2937-2980.
- 116)** Vaz, P. A. A. M.; Pinto, D. C. G. A.; Rocha, D. H. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Synlett*; **2012**, 23, 2353-2356.
- 117)** Heller, S. T. ; Natarajan, S. R.; *Org. Lett.*; **2006**, 8, 2675-2678.
- 118)** Rocha, D. H. A.; Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; *Synlett*, **2013**, 24, 2683-2686.
- 119)** Rocha, D. H. A.; Pinto, D. C. G. A.; Seixas, R. S. G. R.; Silva, A. M. S.; *Magn. Reson. Chem.*; **2014**, 52; 47-50.
- 120)** Silva, A. M. S.; *Síntese e caracterização estrutural de flavonoides e compostos afins*; **1993**, Tese de Doutoramento, Universidade de Aveiro.
- 121)** Barros, A. I. R. N. A.; Silva, A. M. S.; Alkorta, I.; Elguero, J.; *Tetrahedron*; **2004**, 60, 6513-6521.

- 122a)** Trzeciak, A. M.; Ziolkowski, J. J.; *Coord. Chem. Rev.*; **2007**, 251, 1281-1293. **b)** Cabri, W.; Candiani, I.; *Acc. Chem. Res.*; **1995**, 28, 2-7. **c)** Shibasaki, M.; Boden, C. D. J.; Kojima, A.; *Tetrahedron*; **1997**, 53, 7371-7395. **d)** Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Synlett*; **2005**, 20, 3095-3098. **e)** Mizoroki, T.; Mori, K.; Ozaki, A.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*; **1971**, 44, 581.
- 123a)** Heck, R. F.; Nolley, J. P.; *J. Org. Chem.*; **1972**, 37, 2320-2322. **b)** Heck, R. F.; *Acc. Chem. Res.*; **1979**, 12, 146-151.
- 124a)** Figueiredo, J. L.; Pereira, M. M.; Faria, J., *Catalysis from theory to application- An integrated Course*, **2008**, Imprensa da Universidade de Coimbra, Coimbra, pg. 355. **b)** Vasas, A.; Patonay, T.; Kónya, K.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Aust. J. Chem.*; **2011**, 64, 647-657. **c)** Evans, A. S.; *Mechanism of the Heck reaction: nature of oxidation addition and alkene insertion*; **2004**; Tese de doutoramento da Universidade do Texas.
- 125)** Jeffery, T.; *Tetrahedron*; **1996**, 52, 10113-10130.
- 126)** Pryjomska-Ray, I.; Trzeciak, A. M.; Ziolkowski, J. J.; *J. Mol. Catalysis A: Chem.*; **2006**, 257, 3-8. **b)** Woodcock, S.; Branchaud, B. P.; *Tetrahedron Lett.*; **2005**, 46, 7213-7215. **c)** Pan, K.; Noël, S.; Pinel, C.; Djakovitch, L.; *J. Organomet. Chem.*; **2008**, 693, 2863-2868.
- 127)** Gawande, M. B.; Shelke, S. N.; Zboril, R.; Varma, R. S.; *Acc. Chem. Res.*; **2014**, 47, 1338-1348 e referências citadas no artigo.
- 128)** Mehta, V. P.; Eycken, E. V. Van der; *Chem. Soc. Rev.*; **2011**, 40, 4925-4936.
- 129a)** Hoffmann, R. W.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2001**, 40, 1411-1416. **b)** Nobelprize.org; *Nobel prize in Chemistry*; consultado no dia 20/03/2012; <http://www.nobelprize.org/nobelprizes/chemistry/laureates/1979/>
- 130a)** Seixas, R. S. G. R.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Synlett*; **2010**, 2257-2262. **b)** Pommer, H.; Thieme, P. C.; *Top. Curr. Chem.*; **1983**, 109, 165-188. **c)** Parvatkar, P. T.; Tilve, S. G.; *Tetrahedron Lett.*; **2011**, 52, 6594-6596.
- 131a)** Maryanoff, B. E.; Reitz, A. B.; Mutter, M. S.; Inners, R. R.; Almond, H. R. J.; Whittle, R. R.; Olofson, R. A.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1986**, 108, 7664-7678. **b)** Kolodiazny, O. I.; *Phosphorus Ylides*; **1999**; Wiley-VCH, Weinheim, Capítulo 6.
- 132a)** Vedejs, E.; Marth, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1988**, 110, 3948-3958. **b)** Vedejs, E.; Marth, C. F.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1990**, 112, 3905-3909.

**133)** Barros, A. I. R. N. A.; *Síntese e transformação de novos compostos do tipo nitro- e aminoflavonóides: quinolinas e N-flavonilglicinos*; **2004**; Tese de doutoramento, Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro; Vila Real.

**134)** Barros, A. I. R. N. A.; Silva, A. M. S.; *Monatsh. Chem.*; **2006**, 137, 1505-1528.

Esta página foi deixada em branco

# PARTE B

Estudos de síntese de compostos  
heterocíclicos de nitrogénio





# Capítulo 1.B

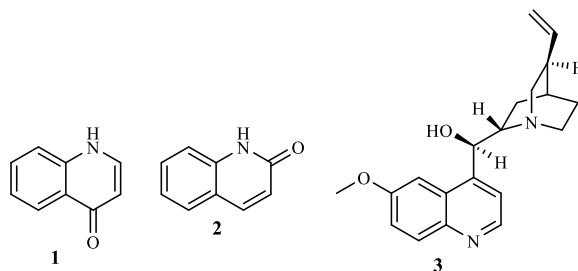
## **Introdução**



# 1. Introdução

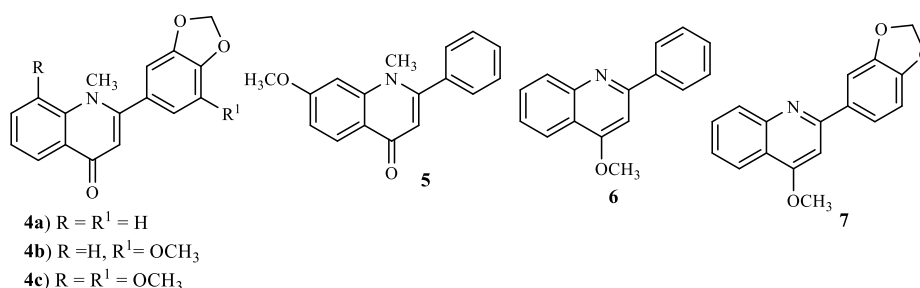
## 1.1. 4-Quinolonas, quinolinas e 2-aril-4-quinolonas

As quinolin-4(1*H*)-onas\* **1** (4-quinolonas) são estruturalmente derivadas das quinolinas, compostos aromáticos heterobíclicos cujo nome foi inspirado numa substância oleosa obtida após a destilação alcalina da quinina **3** (Figura 1). Desde que a quinina foi isolada da casca de plantas do género *Cinchona* (por exemplo a *Cinchona officinalis* L. e a *Cinchona pubescens* Vahl) em 1811, foram isoladas inúmeras quinolinas naturais.<sup>1</sup> A 2-hidroxiquinolina e a 4-hidroxiquinolina, existem predominantemente como quinolin-2(1*H*)-ona **2** e quinolin-4(1*H*)-ona **1**, e formam o núcleo central de muitos alcalóides encontrados nas plantas (Figura 1).



**Figura 1.** Estrutura de quinolin-4(1*H*)-ona, quinolin-2(1*H*)-ona e quinina

As 4-quinolonas também podem ser encontradas em animais e bactérias. Estes compostos naturais apresentam diferentes substituintes no anel hetero-aromático bem como a presença de outros anéis fundidos à estrutura principal. As 2-aril-4-quinolonas (aza-análogos das flavonas) (Figura 2) são alcalóides naturais encontrados em diversas plantas, contudo a maior parte destes compostos é encontrada em plantas da família *Rutaceae*.<sup>1,2</sup>



**Figura 2.** Estruturas de quinolinas e 4-quinolonas

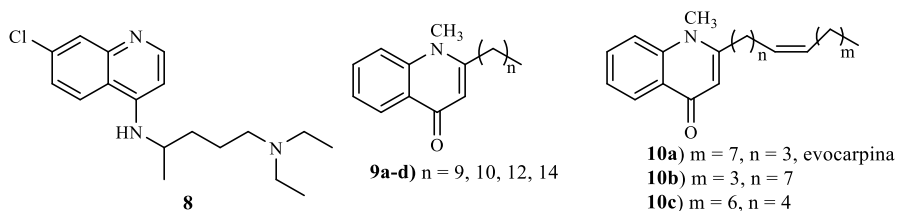
\* Para simplificar a escrita será utilizada a designação 4-quinolonas em vez de quinolin-4(1*H*)-onas ao longo do texto.

A graveolina **4a** e os seus derivados, a 3'-metoxigraveolina **4b** e a 3',8-dimetoxigraveolina **4c** isoladas da espécie da *Ruta graveolens* L. foram os primeiros exemplos de 2-aryl-4-quinolonas a serem descritas na literatura.<sup>2</sup> O derivado **4c** foi também isolado da raiz da espécie *Esenbeckia grandiflora* Mart, planta endêmica da América tropical.<sup>2b,d</sup> A eduleína **5**, foi isolada da casca da espécie *Casimiroa edulis* La Llave, árvore abundante no México, e das folhas da espécie *Lunasia amara* Blanco.<sup>2</sup> Esta última espécie também possibilitou o isolamento da 2-fenil-4-metoxiquinolona **6** e da 2-(3',4'-metilenedioxifenil)-4-metoxiquinolona **7**.<sup>2e</sup>

### 1.1.1. Atividade biológica das 4-quinolonas, quinolinas e 2-aryl-4-quinolonas

Estes compostos apresentam um largo espectro de atividades biológicas e também serviram de inspiração para a síntese de outros derivados usados como fármacos. Por exemplo, derivados sintéticos análogos da quinina possibilitaram a descoberta de precursores da cloroquina, 7-cloroquinolina **8** (Figura 3), composto que apresenta atividade antimicrobiana *in vitro*.<sup>2</sup>

As 2-alkil-1-metil-4-quinolonas **9** e os derivados de 1-metil-2-[(4Z,7Z)-4,7-decatrienil]-4-quinolonas **10** (Figura 3) isolados do extrato de *Evodia rutaecarpa* (Wuzhuyu) que apresenta atividade antibacteriana contra a *Helicobacter pylori*, um organismo implicado em gastrites crônicas, úlceras péptica e cancro gástrico.<sup>2</sup>



**Figura 3.** Estrutura de compostos com atividade biológica

Muitas outras propriedades biológicas estão descritas para estes compostos, como por exemplo a atividade antitumoral,<sup>3</sup> antibacteriana,<sup>4</sup> antimalarica,<sup>5</sup> antiviral,<sup>6</sup> antimitótico<sup>7</sup> e inibidora de enzimas essenciais ao desenvolvimento de várias patologias.<sup>8</sup> Contudo, uma das atividades mais importantes destes compostos é a antibiótica uma vez que apresentam uma série de atributos ideais para tal, largo espectro de atividade, boa biodisponibilidade, formulação oral e intravenosa, níveis séricos elevado e potencialmente baixa incidência de efeitos colaterais.<sup>9b</sup>

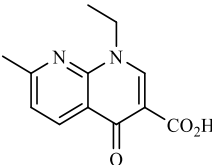
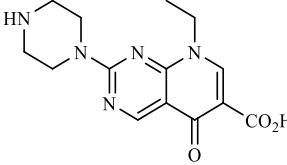
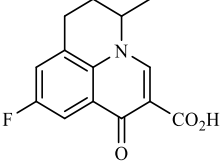
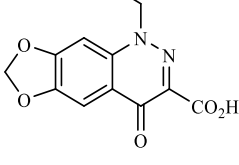
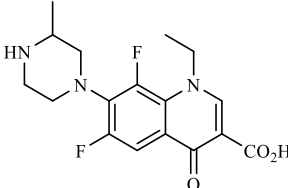
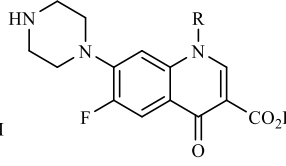
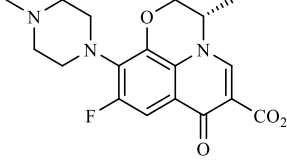
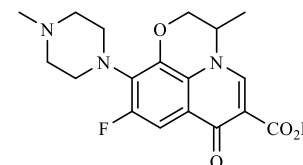
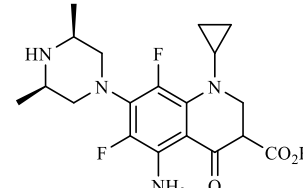
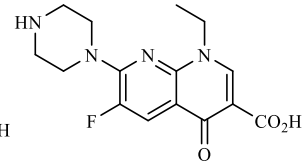
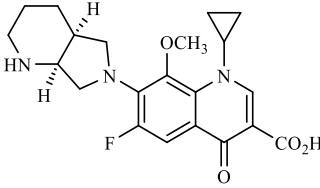
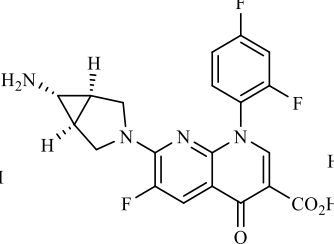
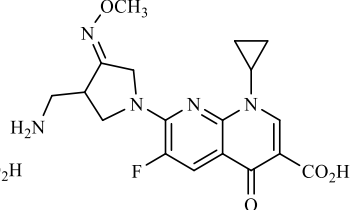
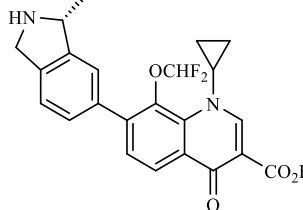
Estudos sobre compostos com estruturas similares, as 1,8-naftiridonas (quinolonas que apresentam um átomo de nitrogénio a substituir o C-8), resultaram na descoberta do ácido nalidíxico, ácido 1-etil-7-metil-4-oxo-1,8-naftiridina-3-carboxílico, a primeira quinolona sintética utilizada como antibiótico (Tabela 1). Rapidamente foram desenvolvidas outras 4-quinolonas como antibióticos, tais como o ácido pipemídico, cinoxacina e flumequina, usadas clinicamente no tratamento de bactérias Gram-negativas (exceto *Pseudomonas*). Estes são exemplos de antibióticos de 1ª geração, que no entanto, são mais suscetíveis ao desenvolvimento de resistência bacteriana.<sup>2,9</sup>

As limitações apresentadas pela 1ª geração de quinolonas, nomeadamente a limitada farmacocinética, levaram à descoberta da 2ª geração de antibióticos tais como a norfloxacin, a ciprofloxacina e ofloxacina, que apresentam um largo espectro de atividade contra as bactérias Gram-negativas e algumas Gram-positivas (Tabela 1). Para além disso são utilizadas no tratamento de infeções complicadas no trato urinário, doenças sexualmente transmissíveis, algumas pneumonias e infeções cutâneas. A ciprofloxacina é a fluoroquinolona mais potente contra *Pseudomonas aeruginosa* devido a sua boa penetração nos ossos, no entanto as *Streptococcus pneumoniae* são-lhe resistentes. A ofloxacina apresenta grande atividade contra *Chlamydia trachomatis*. A ciprofloxacina e a ofloxacina são as mais usadas devido à sua disponibilidade oral e intravenosa.<sup>1</sup>

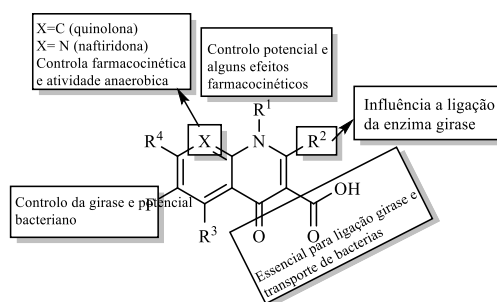
A classificação das quinolonas como antibióticos de 3ª e 4ª geração apresenta algumas discrepâncias, mas esses compostos foram modificados com o objetivo de aumentar a atividade contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, bem como contra outros organismos patogénicos mais atípicos como os casos da *Clamidia pneumoniae* e *Micoplama pneumoniae*. Além disso as quinolonas de quarta geração permitem tratar alguns microrganismos anaeróbicos. Algumas destas quinolonas foram retiradas do mercado ou foram impostas restrições ao seu uso como fármacos devido aos efeitos secundários que provocam, como por exemplo a hépato-toxicidade e o risco de rompimento de tendões.<sup>2,4,9</sup>

As modificações que foram introduzidas no núcleo da 4-quinolona (Figura 4), diferentes substituintes no nitrogénio N-1 e nos carbonos C-6, C-7 e C-8, entre outras, permitiram alterar o potencial microbiano, a farmacocinética e as propriedades metabólicas da molécula. Por exemplo a introdução da piperazina no C-7 permitiu melhorar a atividade contra as bactérias Gram-negativas, e a de um grupo pirrolidino na mesma posição melhora a atividade contra as bactérias Gram-positivas.

**Tabela 1.** Alguns exemplos de antibióticos de 1<sup>a</sup>, 2<sup>a</sup>, 3<sup>a</sup> e 4<sup>a</sup> geração<sup>9b,c</sup>

 <p>Ácido nalidixico (NegGram)</p>	 <p>Ácido pipemídico</p>	 <p>Flumequina</p>	 <p>Cinoxacina</p>
Antibióticos de 1 <sup>a</sup> geração			
 <p>Lomefloxacin</p>	 <p>Norfloxacin R = Et Ciprofloxacin R = cyclopropyl</p>	 <p>Levofloxacin</p>	
 <p>Ofloxacin</p>	 <p>Esparfloxacin</p>	 <p>Enoxacin</p>	
Antibióticos de 2 <sup>a</sup> geração			
 <p>Moxifloxacin</p>	 <p>Trovafloxacin</p>	 <p>Gemifloxacin</p>	
Antibióticos de 3 <sup>a</sup> geração			
 <p>Garenoxacin</p>			
Antibióticos de 4 <sup>a</sup> geração			

A introdução do grupo ciclopropilo no nitrogénio N-1 em conjunto com a piperazina do carbono C-7 aumenta o potencial do fármaco. A introdução de um átomo de flúor em C-6 foi das primeiras modificações na estrutura, aumentou em 10 vezes a inibição da enzima girase e melhorou em 100 vezes a MIC (concentração mínima inibitória).<sup>2,9</sup>

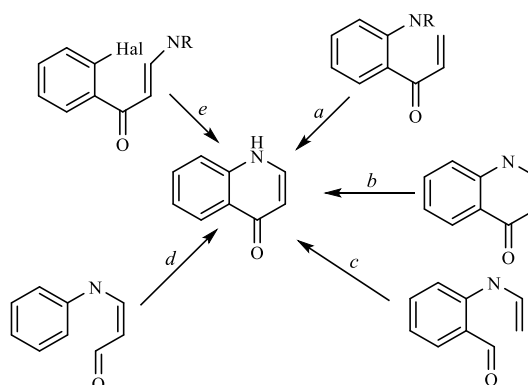


**Figura 4.** Modificações introduzidas na estrutura da quinolona para alterar a atividade biológica<sup>9b</sup>

Existem atualmente muitos 4-quinolonas com um largo espectro de propriedades biológicas, muitas destes compostos encontram-se patenteados (pelo menos 10.000),<sup>10</sup> contudo, ainda há muitos estudos a fazer sobre estes compostos, nomeadamente a relação estrutura-atividade, avaliações toxicológicas, farmacodinâmica, entre outros.

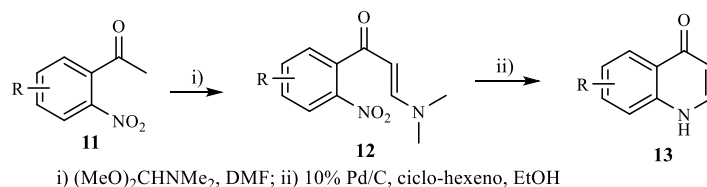
### 1.1.2. Métodos de síntese de 4-quinolonas, 2-aril-4-quinolonas e quinolinas

Existem na literatura muitos métodos de síntese de 4-quinolonas e 2-aril-4-quinolonas, contudo podem ser divididos em 5 grupos dependendo da forma como é construído o anel C.<sup>11</sup>



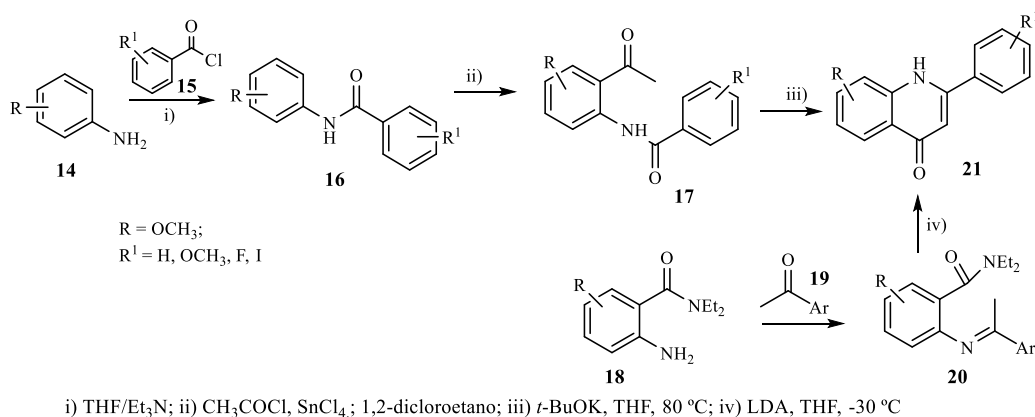
**Esquema 1**

O método *a* foi proposto para a síntese de 4-quinolonas não substituídas nas posições 2,3, contudo pode também ser usado na síntese de derivados substituídos nas posições 1,2,3. A ciclização da enamina **12** e posterior transformação na quinolona **13** é um exemplo deste método (Esquema 2).<sup>12, 13</sup>



**Esquema 2**

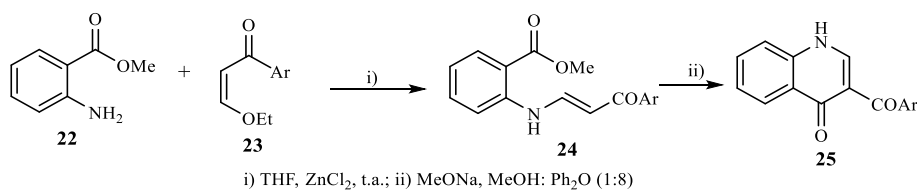
O método *b* consiste na formação de uma amida como intermediário, que nas condições adequadas cicliza em 4-quinolona. As anilinas **14** ou aminas de ácidos antranílicos **18** reagem com cloretos de benzoílo substituídos **15** ou acetofenonas **19** formando os derivados **16** e **20**, respetivamente. Pelo método de acilação de Friedel-Crafts os compostos **17** obtidos a partir dos derivados **16**. As 4-quinolonas pretendidas **21** são obtidas por ciclização dos compostos **17** e/ou **20**, em diferentes condições. Este método possibilita a síntese de 2-aryl-4-quinolonas *N*-substituídas e com diferentes substituintes nos anéis A e B (Esquema 3).<sup>3d,6,14b,15</sup>



**Esquema 3**

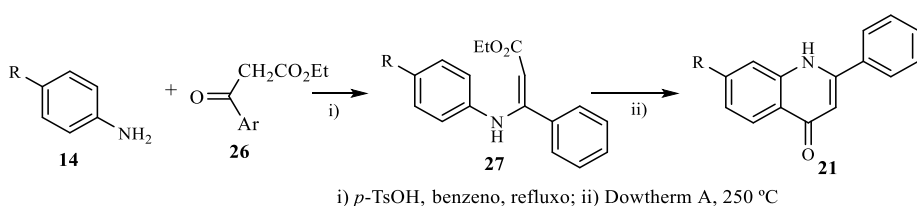
O método *c* consiste na ciclização de derivados *orto*-*N*-vinilamino substituídos. Por exemplo, a enamina **24** é formada pela reação do antranilato de metilo **22** com o éter 2-aroil-viniletilílico **23** sob diversas condições. Em seguida é ciclizada em 3-aroil-4-quinolona **25** na presença de metóxido de sódio:óxido difenilo (1:8) (Esquema 4).<sup>16</sup>





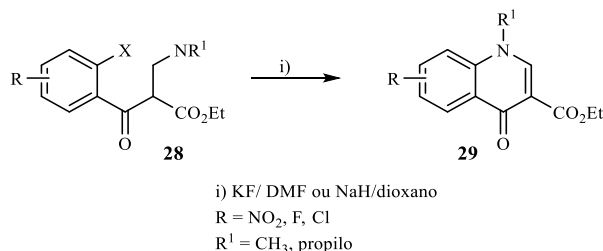
Esquema 4

Os procedimentos utilizados no método *d* são diversificados. O exemplo apresentado mostra a formação das enaminas **27** obtidas por condensação de anilinas substituídas **14** com compostos **26**. A ciclização da enamina ocorre sob aquecimento em solventes com pontos de ebulição altos tais como éter bifenílico e Dowtherm A<sup>17,5d</sup> (Esquema 5).



Esquema 5

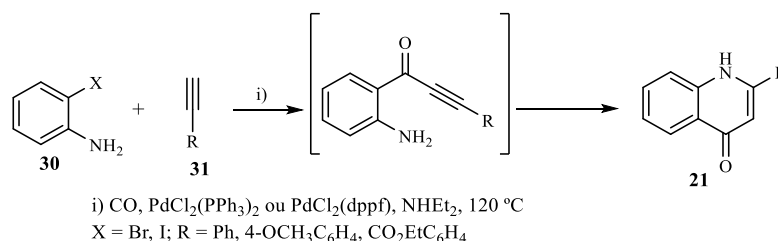
O último passo reacional do método *e* envolve a formação da 4-quinolona, compostos do tipo **29**. A ciclização deste no composto **29** é feita utilizando várias condições entre os quais: KF em DMF,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em DMF, trietilamina em DMF ou tolueno (Esquema 6).<sup>11, 18</sup>



Esquema 6

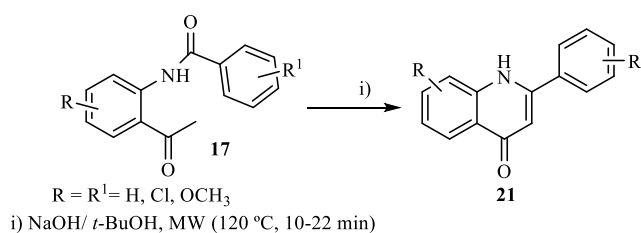
Existem outros métodos de síntese de 4-quinolonas e 2-aril-4-quinolonas, que apesar de não estarem incluídos nos grupos anteriormente descritos, são também importantes.

Os métodos de síntese de 2-aril-4-quinolonas envolvendo reagentes organometálicos e metais de transição<sup>2c</sup> são menos usados, mas apresentam bons resultados. A carbonilação catalisada por paládio da 2-haloanilina **30** na presença de acetilenos terminais **31** origina, num só passo, as 2-aril-4-quinolonas **21** (Esquema 7).<sup>19</sup>



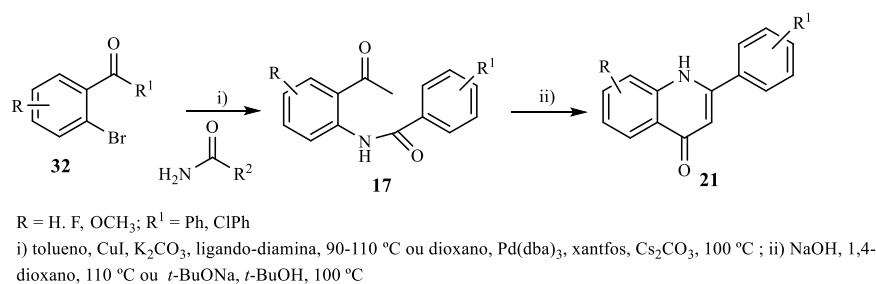
**Esquema 7**

A utilização de radiação com micro-ondas na síntese de 2-aryl-4-quinolonas **21** a partir de benzamidas acetiladas **17** na presença de NaOH, possibilita a síntese de vários derivados em bons rendimentos (Esquema 8).<sup>20</sup>



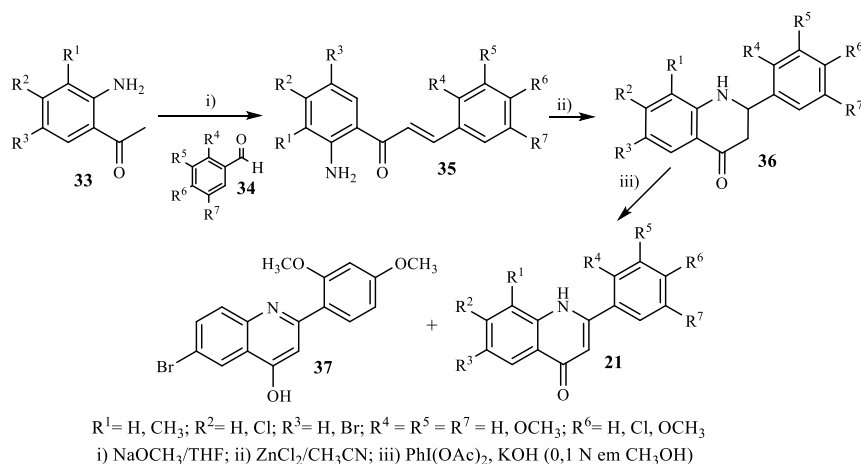
**Esquema 8**

Outro método de síntese envolvendo metais envolve a amidação catalisada por cobre ou paládio de derivados de *orto*-haloacetofenonas **32** seguida de ciclização promovida por base, produzindo o composto **21** (Esquema 9).<sup>21, 22</sup>

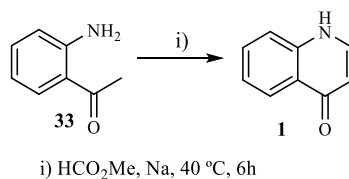


**Esquema 9**

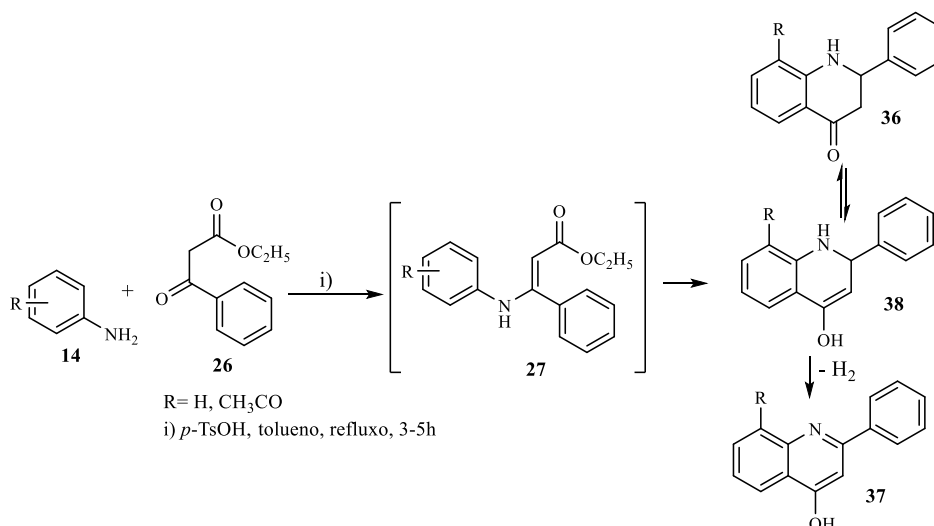
O método descrito por Lee e Youn<sup>23</sup> mostra a condensação de 2'-aminoacetofenonas **33** com os benzaldeídos **34** produzindo 2'-aminocalconas **35**, que por ciclização originam as 2-aryl-2,3-di-hidro-4-quinolonas **36**. O último passo reacional consiste na desidrogenação dos derivados **36** com formação das 2-aryl-4-quinolonas pretendidas **21**. Os compostos **21** foram obtidos em bons rendimentos, embora num dos casos também se observa a presença do tautômero **37** (Esquema 10). Recentemente Pande *et al*<sup>24</sup> descreveram o mesmo método para síntese de 2-aryl-4-quinolona.

**Esquema 10**

No nosso grupo de investigação também têm sido descritos métodos de síntese de derivados de 4-quinolonas com diferentes substituintes a partir de 2'-aminoacetofenonas. Um dos métodos, mostra a síntese da 4-quinolona **1** a partir de 2'-aminoacetofenona **33** com formato de metilo em presença de sódio metálico, à temperatura de 40 °C (Esquema 11).<sup>25</sup>

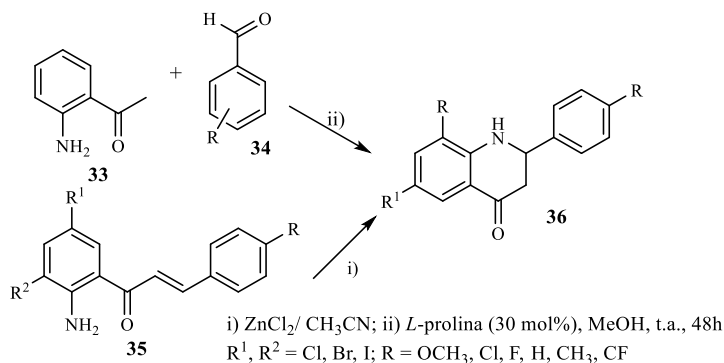
**Esquema 11**

As 2-aril-2,3-di-hidro-4-quinolonas são intermediários sintéticos das 2-aril-4-quinolonas e de quinolinas substituídas na posição 4. Park e Lee<sup>26</sup> descreveram a síntese, num só passo, de 2-aril-2,3-di-hidro-4-quinolonas utilizando catálise ácida (Esquema 12). A reação envolve anilinas substituídas em diferentes posições **14** e o éster **26**. O intermediário formado **27** é convertido em 2,3-di-hidro-2-fenil-4-quinolonas **36** pela remoção de etanol e acilação intramolecular utilizando o sistema de Dean-Stark. Os compostos **36** e **38** encontram-se no meio reacional como uma mistura tautomérica e o composto **37** é formado durante a purificação por desidrogenação de **36/38** (Esquema 12).



**Esquema 12**

As 2-fenil-2,3-di-hidro-4-quinolonas **36** podem ser obtidos por ciclização da 2'-aminocalconas **35** utilizando várias condições entre as quais  $\text{ZnCl}_2$  em acetonitrilo (Esquema 13), por irradiação com micro-ondas utilizando  $\text{KIO}_4$ ,<sup>27</sup>  $\text{SnCl}_4$  (30% molar) em acetonitrilo,<sup>28</sup>  $\text{InCl}_3\text{-SiO}_2$ ,<sup>23,24</sup> ou num só passo, por organocatálise utilizando como reagente de partida a 2'-aminoacetofenona **33** e o benzaldeído **34**.<sup>29</sup>



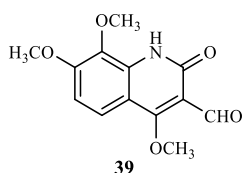
**Esquema 13**

## 1.2. 3-Formil-4-quinolonas

As 4-quinolona-3-carbaldeídos, também designadas de 3-formil-4-quinolonas são uma classe de compostos importantes em química orgânica uma vez que podem ser utilizadas como intermediários sintéticos em diversas rotas sintéticas, entre as quais na síntese de compostos com importantes propriedades biológicas.

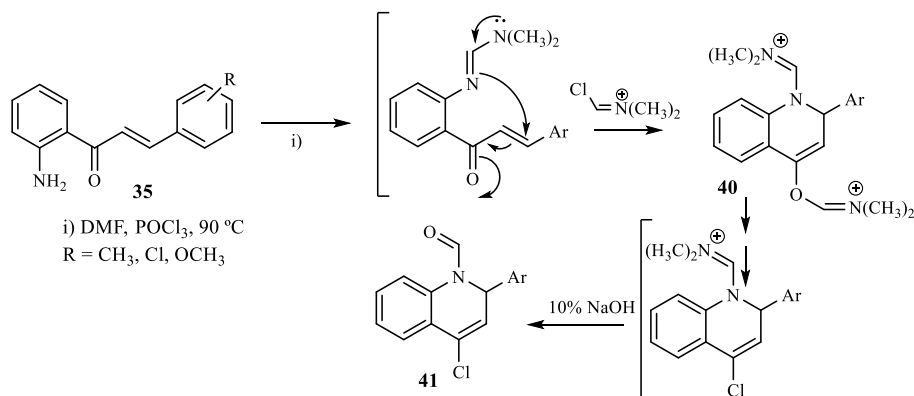
As quinolinas-3-carbaldeído são usadas como intermediários na síntese de quinolinas com potencial atividade biológica.<sup>30</sup> Estes compostos apresentam propriedades anticorrosivas<sup>31</sup>

Na literatura existem poucas informações sobre estes compostos, quer seja métodos de síntese ou a sua ocorrência na natureza. Em 1995<sup>32</sup> foi isolado de um arbusto selvagem, *Glycosmis citrifolia* (Willd.) Lindl. [synonym of *Glycosmis parviflora* (Sims) Little], um derivado da 2-quinolona com um grupo formilo na posição 3, a glicocitridina **39** (Figura 5).



**Figura 5.** Estrutura da glicocitridina **39**

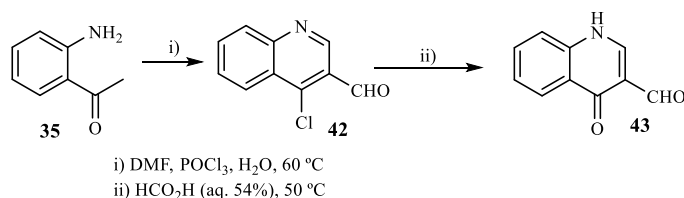
O método de Vilsmeier-Häack é um dos métodos mais utilizados na formilação de diversos compostos aromáticos sendo também utilizado na síntese de vários alcaloides. Em 2001<sup>33</sup> foi descrito um método de síntese de 2-aryl-4-cloro-1-formil-1,2-di-hidroquinolinas **41** a partir de 2'-aminocalconas **35** (Esquema 14). O mecanismo de reação mostra que a reação envolve a *N*-formilação seguida de fecho do anel, formando o intermediário **40**, que posteriormente por hidrólise forma a 1,2-di-hidroquinolina **41** (Esquema 14).



**Esquema 14**

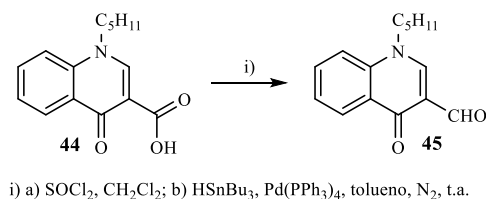
No nosso grupo de investigação também foi usada com sucesso a formilação de Vilsmeier-Häack na síntese de 3-formil-4-quinolonas. Em 2006, Coelho *et al*<sup>34a</sup> descreveram a síntese da 3-formil-4-quinolona **43** em dois passos, o primeiro consistiu na formilação de Vilsmeier da 2'-aminoacetofenona **33**, seguida de hidrólise em meio ácido (Esquema 15).

Alguns anos depois Seixas *et al*<sup>34b</sup> publicaram um melhoramento do método de síntese de modo a obter o mesmo composto **43** e funcionalizá-lo noutras rotas sintéticas.



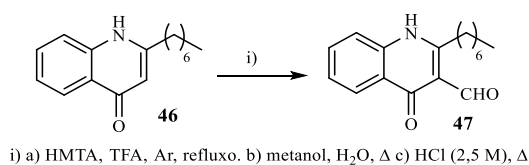
**Esquema 15**

A 3-formil-4-quinolona **45** pode ser obtida utilizando outro reagente de partida. Stern *et al*<sup>35</sup> descreveram a síntese deste composto por redução do derivado 4-quinolona **44** (Esquema 16).



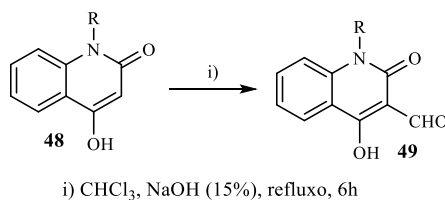
**Esquema 16**

Pesci *et al*<sup>36a</sup> descreveram há muitos anos a síntese da 2-alkil-3-formilquinolona **47** baseado na reação de Duff. O método continua a ser utilizado e há poucos anos atrás esse método foi utilizado na síntese de 2-heptil-3-hidroxi-4(1*H*)-quinolona **46** (“*Pseudomonas* quinolones signal”) (Esquema 17).<sup>36b</sup>



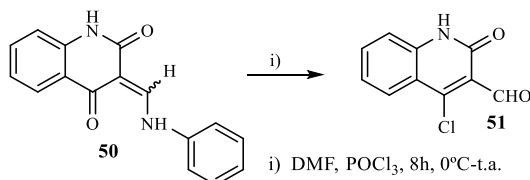
**Esquema 17**

O método de Reimer-Tiemann permite a formulação de **48** pra dar os derivados quinolonas **49** usando clorofórmio e hidróxido de sódio (Esquema 18).<sup>30d, 37</sup>



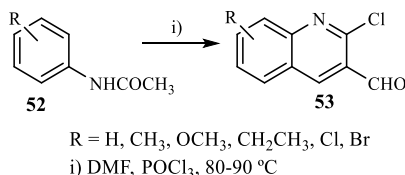
**Esquema 18**

Recentemente foi publicada a síntese de 4-cloro-3-formil-2-quinolonas **51** obtidas a partir do intermediário **50**. Este foi o método alternativo uma vez que a formilação de Vilsmeier da 4-hidroxiquinolin-2-(1*H*)-ona não permitiu obter o composto pretendido (Esquema 19).<sup>38</sup>



Esquema 19

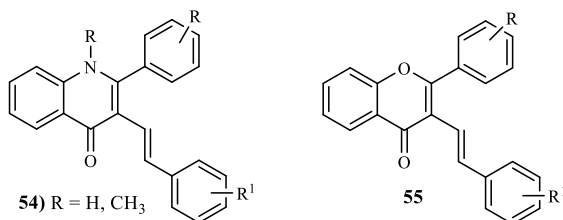
O método de Vilsmeier também é utilizado na síntese de 2-cloro-3-formilquinolinas, partindo de acetanilidas **52**. Nestas condições ocorre uma bisformilação e ciclização, obtendo-se o composto pretendido **53** (Esquema 20).<sup>30b,f</sup>



Esquema 20

### 1.3. 3-Estiril-4-quinolonas e 3-estirilquinolinas

Não existe na literatura nenhuma referência sobre a ocorrência natural de 2-aryl-3-estiril-4-quinolonas<sup>†</sup> **54**, que são estruturalmente semelhante às 3-estirilflavonas **55**, contudo existe alguns artigos publicados no nosso grupo de investigação sobre a síntese das 3-estiril-4-quinolonas (Figura 6).

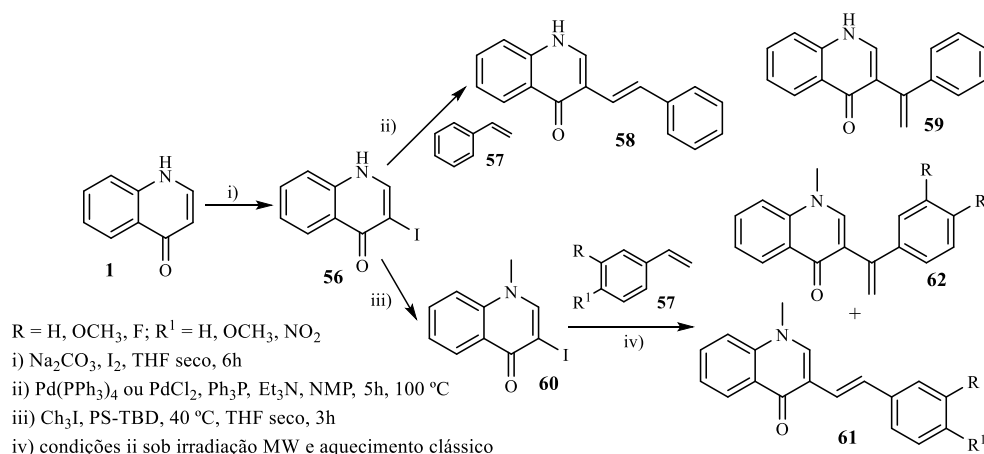
Figura 6. Estrutura da 2-aryl-3-estiril-4-quinolonas **59** e das 3-estirilflavonas **60**

<sup>†</sup> De modo a tornar mais fácil a escrita as 2-aryl-3-(2-arylvinil)-4-quinolonas serão designadas como 2-aryl-3-estiril-4-quinolonas

Em 2010 foram publicados três artigos, dois deles sobre a síntese de 3-estiril-4-quinolonas.<sup>25,39</sup> e um outro sobre a síntese das 2,3-diestiril-4-quinolonas.<sup>40</sup>

O primeiro artigo publicado por Almeida *et al*<sup>25</sup> relata a obtenção das (Z)-3-estiril-4-quinolonas a partir da reação de Heck de 3-iodo-4-quinolonas **56** com estirenos **57**. Foram testadas várias condições mas os melhores resultados foram obtidos utilizando as condições apresentadas no Esquema 21. O composto **59** foi obtido como produto secundário da reação sendo o composto pretendido **58** obtido com rendimento baixo a moderado (10-46%).

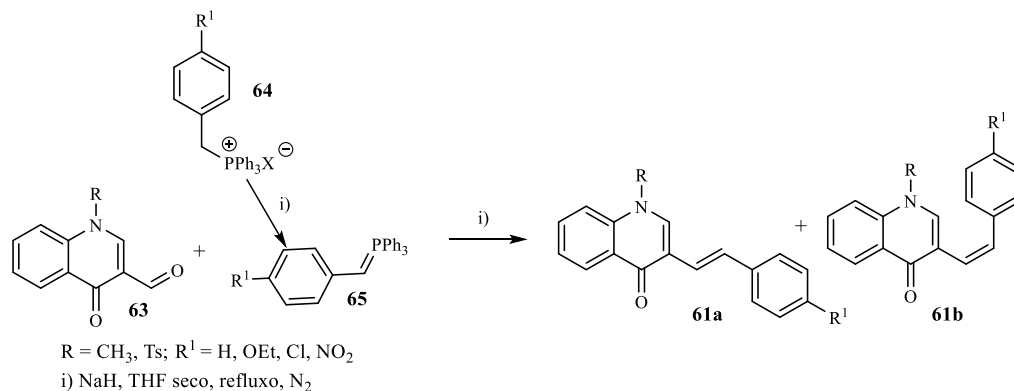
Devido aos problemas associados a essa rota sintética (rendimentos baixos a moderados e purificação morosa) os autores resolveram proteger o grupo NH da 4-quinolona de modo a tentar aumentar o rendimento da reação e contornar os problemas encontrados. Conseguiram melhorar os rendimentos dos compostos sob aquecimento clássico, sob irradiação com micro-ondas diminuíram o tempo de reação mas os rendimentos foram inferiores. Utilizando a 3-iodo-1-metil-4-quinolona **60** obtiveram as (E)-3-estiril-1-metil-4-quinolonas **61** em rendimentos bons e nalguns casos vestígios do derivado **62**.



Esquema 21

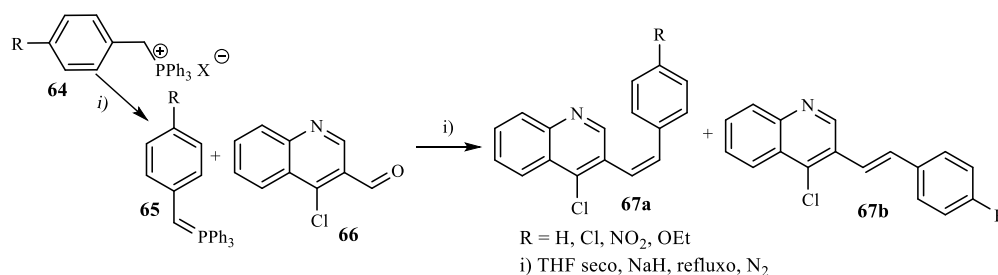
O outro método de síntese, descrito por Seixas *et al*,<sup>39</sup> descreve a síntese de (E)/(Z)-3-estiril-1-metil-4-quinolonas **61a** e **61b** a partir da reação de Wittig entre a 1-metil-4-quinolona-3-carbaldeído **63** e os benzilidenotrifenílfosforanos **65**. A formação do íleto **65** é controlada pela mudança da cor da mistura reacional sendo adicionado o aldeído **64** logo em seguida. Desta reação resulta uma mistura de isômeros, Z **61a** e E **61b**, em bons rendimentos. O isômero E é o mais estável, e é obtido em menor quantidade uma vez que o íleto utilizado é semiestabilizado (Esquema 22).





Esquema 22

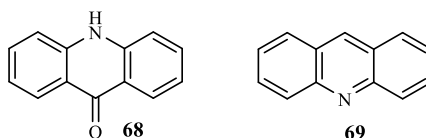
Outros derivados sintetizados foram as (*Z*)/(*E*)-4-cloro-3-estirilquinolinas **67a** e **67b** utilizando a reação de Wittig, neste caso o composto formulado foi a 4-cloroquinolina-3-carbaldeído **66**. Desta reação resultou uma mistura diastereomérica sendo o isômero *Z* o mais abundante (Esquema 23).<sup>39</sup>



Esquema 23

## 1.4. Acridonas e benzo[*c*]acridonas

As acridin-9(10*H*)-onas (acridonas)<sup>‡</sup> **76** são uma subclasse das acridinas **77** cuja estrutura base consiste em 9(10*H*)-acridonas (Figura 6). Apresentam estrutura planar, usualmente são sólidos amarelos, insolúveis em éter e água. Também podem ser conhecidos como acridin-9-onas, 9-acridinona, e 9-azantracen-10-ona.<sup>41, 42</sup>

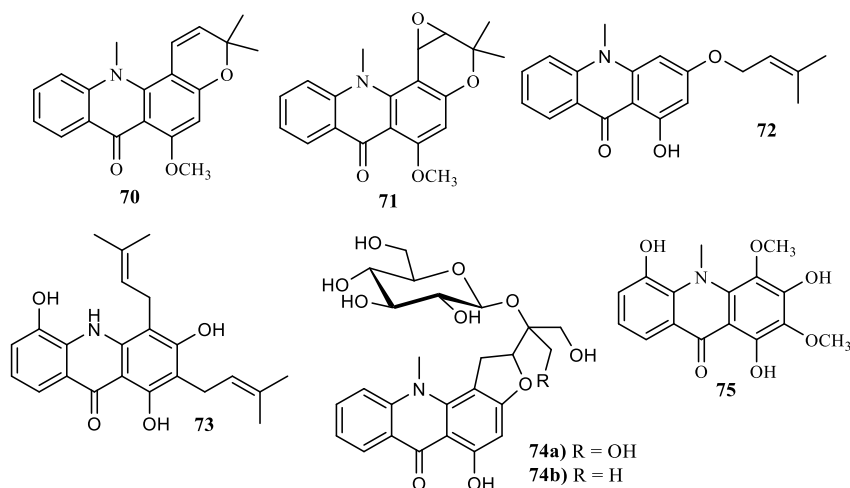
Figura 6. Estrutura das acridonas **68** e acridinas **69**

<sup>‡</sup>Com o objetivo de simplificar a escrita utiliza-se acridonas em vez de acridin-9(10*H*)-onas

As acridonas são alcalóides naturais encontrados nas plantas da família Rutaceae, e podem ser considerados como aza-análogos das xantonas.<sup>43</sup> O primeiro derivado acridona, a acronicina **70**, foi isolado em 1948 da *Acronychia baueri* Schott. Alguns anos mais tarde foi isolado de algumas espécies *Sarcomelicope* o epóxido de acronicina **71**, um composto instável que pode ter resultado da transformação *in vivo* da ligação dupla 1,2 no epóxido correspondente.<sup>44</sup>

As acridonas naturais apresentam vários substituintes, como grupos hidroxilos, metoxilos, C- e O-prenilos, glicosilos ou mesmo sob a forma de dímeros. O nitrogénio da posição 10 pode ou não ter substituintes (Figura 7).

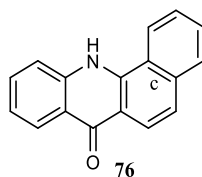
A acridona O-prenilada **72** foi isolada do extrato da *Vepris bilocularis* Engl.<sup>45</sup> e o derivado C-prenilado **73** foi isolado do extrato da *Atalantia wightii* Yu. Tanaka.<sup>46</sup>



**Figura 7.** Acridonas naturais isoladas de diversas plantas

As acridonas glicosiladas **74** foram isoladas das raízes do *Ruta graveolens* L.<sup>47</sup> e recentemente foi isolada da *Citrus reticulata* Blanco outra acridona, designada de citracridona **75**.<sup>48</sup>

Não há referências na literatura sobre a ocorrência natural das benzo[*c*]acridonas, contudo existe referência sobre a síntese de alguns derivados.<sup>49</sup> A benzo[*c*]acridona **76** (Figura 8) é um derivado da acridona que apresenta um anel benzénico fundido na ligação 1,2 (lado c).

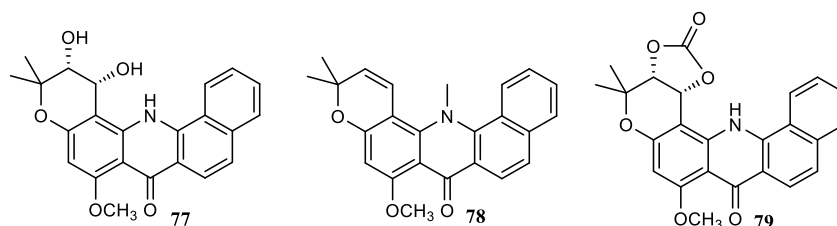


**Figura 8.** Estrutura da benzo[*c*]acridona **76**

Para as acridonas foram reportadas várias atividades biológicas,<sup>41</sup> bem como aplicações em diversas áreas como por exemplo a fotofísica<sup>50</sup> fluorescência.<sup>51</sup> Podem ser utilizadas no tingimento de materiais orgânicos,<sup>52,53</sup> como sensores e marcadores de fluorescência e sequenciadores de peptídeos em espectrometria de massa.<sup>54,55</sup> A estrutura planar apresentada pelos anéis tricíclicos dos derivados acridinas conferem a habilidade destes intercalarem com o DNA e interferir em vários processos metabólicos de células eucarióticas e procarióticas.<sup>56a</sup>

Uma das primeiras atividades biológicas reportada para as acridonas foi a atividade antimicrobiana contra bactérias, parasitas e fungos.<sup>42,48b, 56</sup> Estes compostos apresentam também atividade anticancerígena,<sup>49,57,58,59</sup> mas podem também ser usados como agentes contra a psoríase,<sup>60</sup> antivíricos,<sup>61</sup> moduladores de resistência a fármacos (MDR),<sup>62</sup> antileishmaniose<sup>56a</sup> e inibidores de enzimas como a topoisomerase, telomerase, proteína kinase<sup>63</sup> e catepsina.<sup>64</sup>

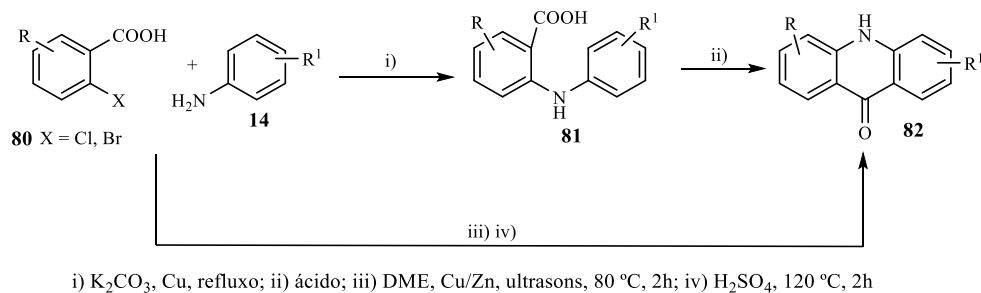
Recentemente foi descrita a síntese e atividade citotóxica de vários derivados de benzo[*c*]pirano[3,2-*h*]acridin-7-onas, três dos quais **77**, **78** e **79** apresentam potente atividade citotóxica, semelhante à da acronicina (Figura 9).<sup>49a</sup>



**Figura 9.** Benzo[*c*]pirano[3,2-*h*]acridin-7-onas com atividade citotóxica

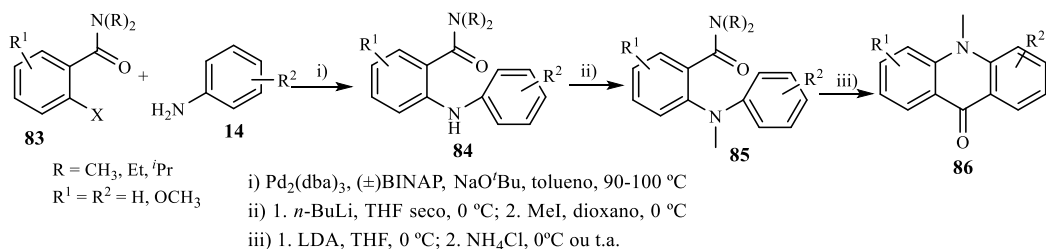
A condensação de Ullmann é um dos métodos mais utilizados para a síntese destes derivados. O método consiste a condensação de derivados de ácidos benzóicos *o*-halogenados **88** com derivados de anilina **14** originando os ácidos *N*-arilantranílicos **89**. Por ciclo-acilação aromática intramolecular em condições ácidas (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, PPA, POCl<sub>3</sub>, H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>) obtém-se os compostos pretendidos **90** (Esquema 24).<sup>42, 49, 56d, 57, 61, 62a, 64</sup>

Delmas *et al*<sup>56a</sup> fizeram algumas alterações ao método de Ullmann conseguindo obter os compostos pretendidos **82** com bons rendimentos e com tempos de reação mais curtos, utilizando como reagentes de partida os ácidos benzóicos **80** e os derivados de anilina **14** [Esquema 24, iii) e iv)].

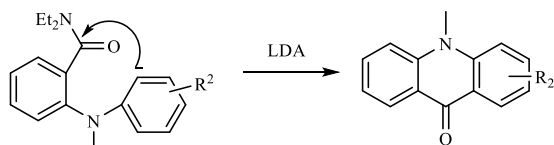


**Esquema 24**

O método de Buchwald-Hartwig também foi usado na síntese de acridonas. MacNeil *et al*<sup>65</sup> descreveram a síntese de acridonas a partir de acoplamento cruzado de *o*-halobenzamidas **83** com anilinas **14**, seguido de *N*-metilação formando as *N*-metildiarilaminas **85** (Esquema 25). Após tratamento com LDA, as *N*-metildiarilaminas **85** são convertidas nas acridonas correspondentes **86**. Finalmente a ciclização é mediada pela LDA usando condições já estabelecidas para a ocorrência de ciclização induzida por LDA (Esquema 26).

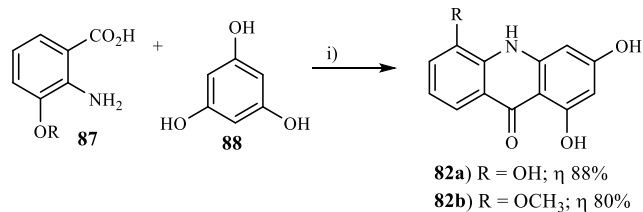


**Esquema 25**



**Esquema 26**

As acridonas também podem ser obtidas por condensação entre ácidos antranílicos substituídos **87** e floroglucinol **88** ou resorcinol para originar acridonas hidroxiladas **82a** e **82b** de forma direta e em bom rendimento (Esquema 27).<sup>43,49b,60</sup>

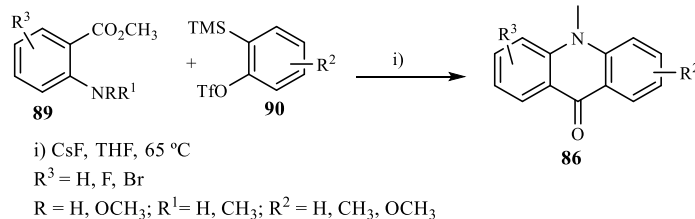


i) 1-hexanol, *p*-TsOH, refluxo, 6h (R = CH<sub>3</sub>) ou 12h (R = H)

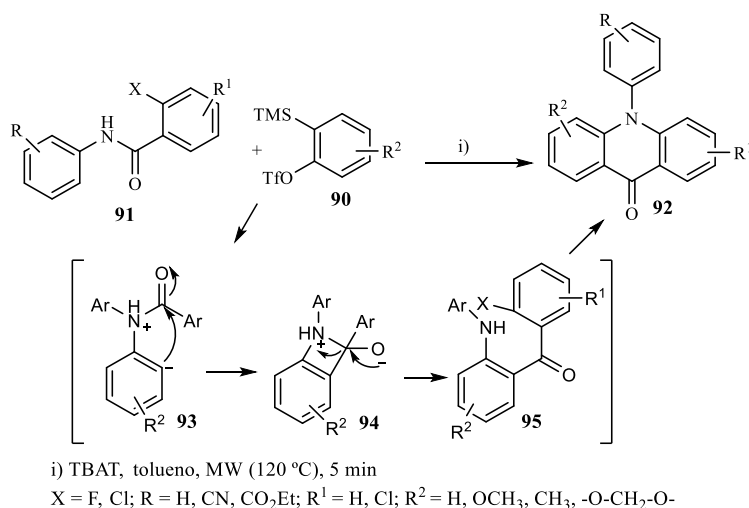
**Esquema 27**

Ao longo dos anos têm sido descritos métodos de síntese de acridonas fazendo reagir triflatos de trimetilsilarilo **90** (originam benzinos ativos) com outros reagentes como *orto*-aminobenzoatos de metilo **89**<sup>66a</sup> e benzamidas **91**.<sup>66b</sup>

Com os *orto*-aminobenzoatos de metilo **89** foram obtidas várias acridonas metiladas **86** no nitrogénio, sendo os melhores resultados obtidos com triflatos de trimetilsilarilo não substituídos e com substituintes metilo e hidrogénio no grupo amina dos benzoatos (Esquema 28). Utilizando as benzamidas foram sintetizadas acridonas **92** com um grupo fenilo no nitrogénio com excelentes rendimentos (Esquema 29).



**Esquema 28**

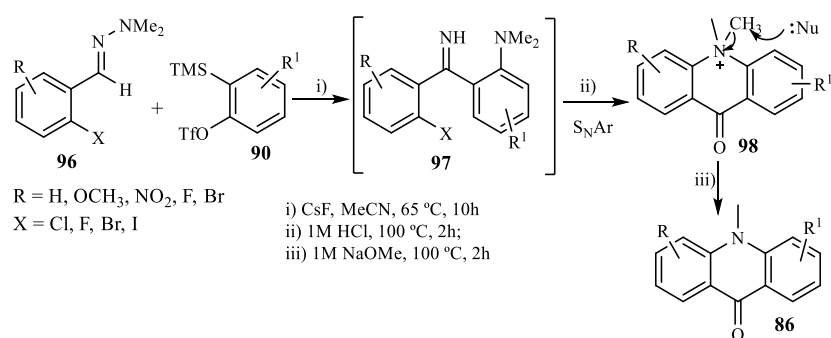


**Esquema 29**

O mecanismo de reação mostra a inserção do anel benzénico do arino por ataque nucleófilo da amida formando o intermediário **93**. Este por rearranjo, fecho e abertura do anel de azetidina **94** origina a aminobenzofenona correspondente **95**, que por substituição nucleofílica aromática intramolecular origina a acridona pretendida **92** (Esquema 29).

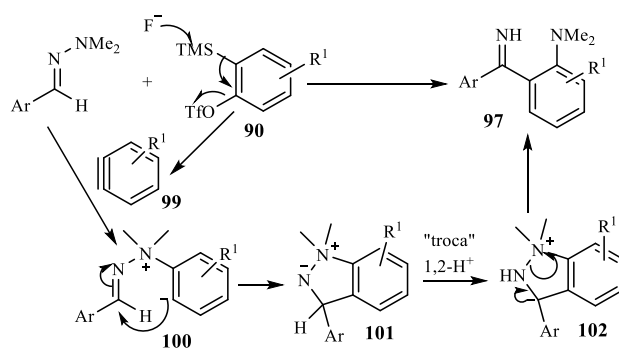
Mais tarde, Larock e Dubrovskiy<sup>66c</sup> reportaram a síntese de acridonas **86** usando **97** também triflatos de *o*-trimetilsililo **90** e as hidrazonas **94** (Esquema 30).

As *N*-metilacridonas **86** formam-se a partir dos sais catiónicos *N,N'*-dimetilacridínios **98**, ocorrendo a desmetilação *in situ* em presença de nucleófilo (por exemplo: NaOMe).



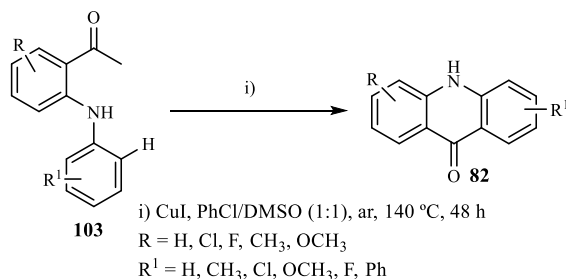
Esquema 30

Pode-se explicar a formação dos produtos acíclicos **97** a partir do Esquema 31. Os arinos reativos **99** são obtidos a partir dos triflatos de *o*-trimetilsililarilo comerciais **90** em presença de CsF e acetonitrilo. Inicialmente pode haver o ataque da hidrazona à molécula do arino reativo formando o intermediário zwitterionico **100**, que por rearranjo origina um anel heterocíclico de 5 lados contendo dois átomos de nitrogénio (ião azetidínio) **101**. A troca de protões que ocorre da posição benzílica para amina aniónica nucleofílica origina o dipolo **102**, que abre originando o composto pretendido **97**.<sup>66</sup>



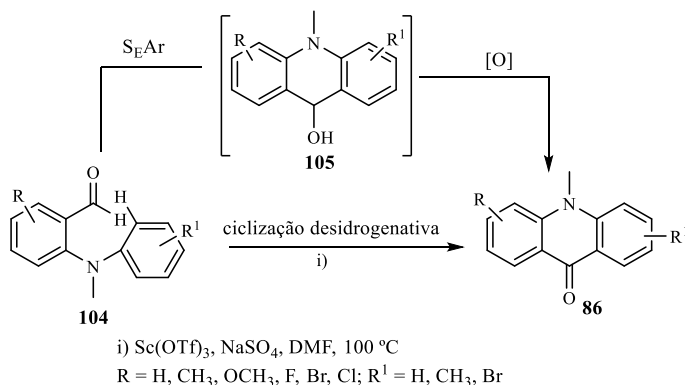
Esquema 31

Recentemente foram descritos 2 métodos de síntese das acridonas utilizando cobre como catalisador em presença de oxigénio e ou ar. Num dos métodos a acridona é sintetizada por clivagem da ligação C-C seguida de ciclização intramolecular usando ar como oxidante de derivados de 1-[2-(arilamino)aril]etanonas **103** (Esquema 32).<sup>67</sup>



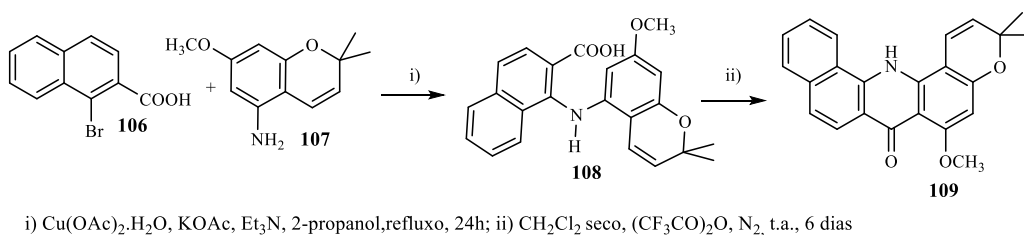
Esquema 32

O outro método desenvolvido por Li *et al*<sup>68</sup> descreve a síntese das *N*-metilacridonas **86** a partir da ciclização desidrogenativa das 2-(*N*-metil-*N*-fenilamino)benzaldeídos **104**. Esta transformação envolve um passo reacional que consiste na coordenação do grupo aldeído ao  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  e induz a substituição electrofílica aromática para formar os intermediários *N*-metil-acridin-9-óis **105**, que são oxidados *in situ* originando as acridonas pretendidas (Esquema 33).



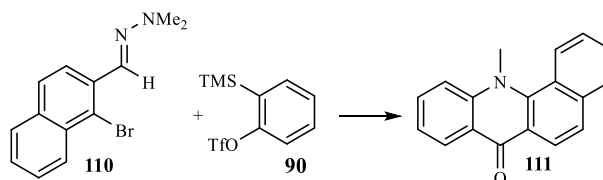
Esquema 33

Alguns dos métodos apresentados foram também utilizados na síntese de benzo[*c*]acronicina, como por exemplo o método de Ullmann. A benzo[*c*]acronicina foi obtida por condensação entre o 5-amino-2,2-dimetil-7-metoxi-2*H*-cromeno **107** e o derivado ácido *orto*-haloaromático **106** (Esquema 34).<sup>49</sup> A ciclização do derivado carboxílico diarilamina **108**, obtido com um rendimento de 18%, deu origem ao derivado pretendido **109** com rendimento de 27%.



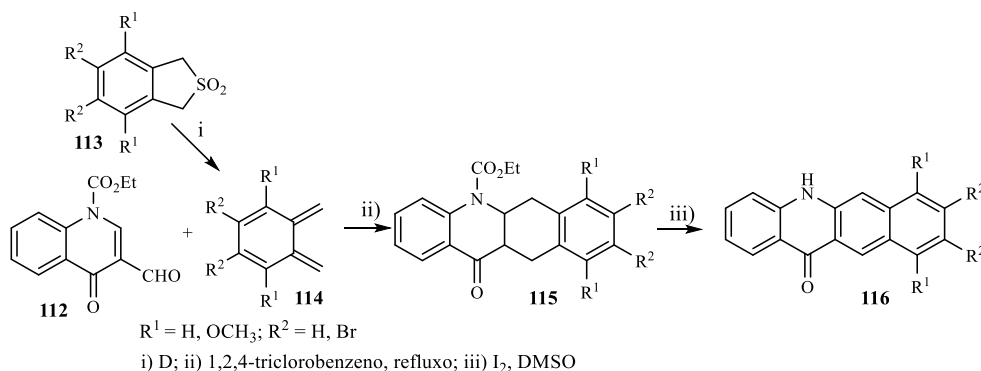
**Esquema 34**

Utilizando como reagente de partida triflato de *o*-trimetilsililfenilo comercial **90** e a hidrazona **110**, e o procedimento experimental já descrito para síntese de acridonas, obtiveram-se a 12-metilbenzo[*c*]acridona **111** com um rendimento de 45% (Esquema 35).<sup>66</sup>



**Esquema 35**

Tem sido realizados vários estudos no nosso grupo de investigação com o objetivo de obter derivados de acridin-9(10*H*)-onas e benzoacridonas.<sup>69, 39, 41</sup> Em 2008, Seixas *et al*<sup>69</sup> publicaram um trabalho sobre a síntese das benzo[*b*]acridonas **116**, que foram obtidas por oxidação dos compostos **115**. Estes resultam da reação de Diels-Alder dos *orto*-benzoquinodimetanos **114** com a 1-etoxicarbonil-4-quinolona-3-carbaldeído **112** (Esquema 36).

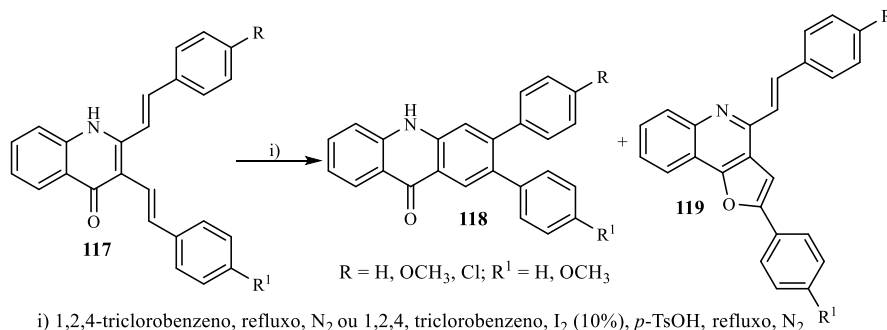


**Esquema 36**

Dois anos mais tarde foi descrita a síntese de 2,3-diarilacridin-9(10*H*)-onas **118** e derivados de furo[3,2-*c*]-quinolinas **119**. As 2,3-diarilacridin-9(10*H*)-onas foram obtidas

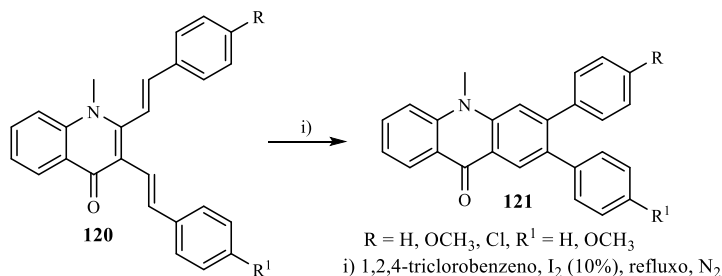


como produtos secundários em reações de eletrociclização seguida de oxidação de (*E,E*)-2,3-di-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **117**, sendo as (*E*)-2-aryl-4-estirilfuro[3,2-*c*]quinolinas **119** os produtos maioritários (Esquema 37).<sup>39, 41</sup>



Esquema 37

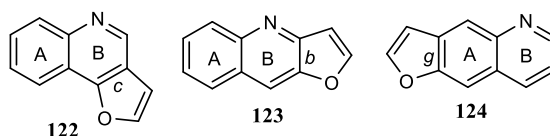
Recentemente, foi publicado um trabalho similar ao anterior mas alterando algumas condições experimentais conseguiram-se obter as 2,3-diaril-10-metilacridin-9(10*H*)-onas **121** como produto maioritário da reação (Esquema 38). Neste caso utilizaram-se como reagentes de partida as (*E,E*)-1-metil-2,3-di-estirilquinolin-4(1*H*)-onas **120** evitando assim o tautomerismo e a formação das correspondentes furo[3,2-*c*]quinolinas.<sup>70</sup>



Esquema 38

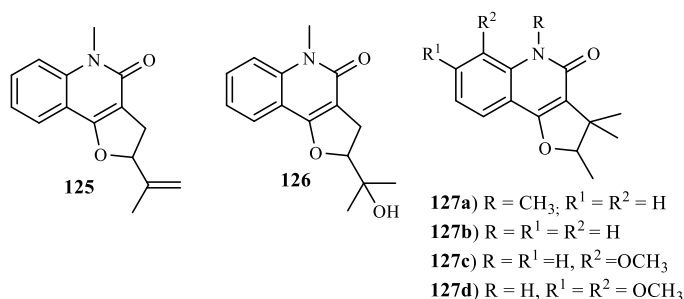
## 1.5. Furo[3,2-*c*]quinolinas

As furoquinolinas são alcalóides largamente distribuídos nas plantas da família Rutaceae.<sup>71</sup> Estes compostos apresentam a estrutura da quinolina com um anel furano fundido em diversas posições. As furoquinolinas podem ser classificadas de lineares ou angulares dependendo da posição do anel furano. As lineares apresentam o anel furano na face *b* ou *g* (**123**, **124**), enquanto os seus isômeros angulares apresentam o anel furano na posição *c* (**122**). Na literatura encontra-se muita informação sobre o ocorrência natural e métodos de síntese das furo [3,2-*b*]quinolinas, por outro lado a informação sobre as furo[3,2-*c*]quinolinas é mais escassa (Figura 10).<sup>72</sup>



**Figura 10.** Estrutura das furoquinolinas lineares **123** e **124** e angulares **122**

Em 1983 foi isolado da casca de uma raiz, *Almeidea guyanensis* Pulle (Rutaceae), a 3,5-di-hidrofuro[3,2-*c*]quinolin-2-ona, a almeína **125** (Figura 11).<sup>73</sup> As 2,3-di-hidrofuro[3,2-*c*]quinolin-2-onas, como a araliopsina **126**, a oligofilina **127a**, a oligofilicidina **127d** e a oligofilicina **127c** foram isoladas de plantas da família Rutaceae, *Acronychia oligophylebia* [*Acronychia oblongifolia* (A.Cunn. ex Hook.) Endl. ex Heynh.] (Figura 11).<sup>74</sup>

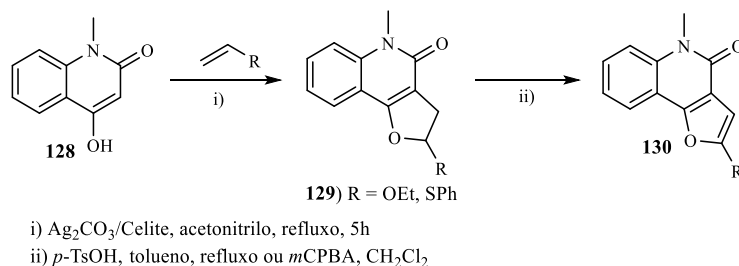


**Figura 11.** Estrutura de furo[3,2-*c*]quinolin-2-onas naturais

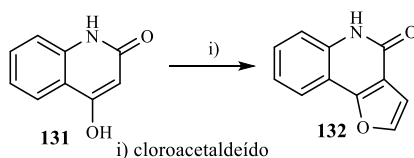
As di-hidrofuroquinolinonas e as furoquinolinas apresentam várias propriedades biológicas, nomeadamente a atividade antimicrobiana, antimalárica, insecticida, antidiurética, antiplasmodial, sedativa e citotóxica.<sup>75</sup>

Relativamente à atividade biológica das furo[3,2-*c*]quinolinas encontra-se pouca informação na literatura. No entanto, existem alguns estudos de atividades citotóxicas de vários derivados furo[3,2-*c*]quinolinas, os quais demonstraram atividade seletiva inibitória em alguns tipos de câncros.<sup>72c</sup>

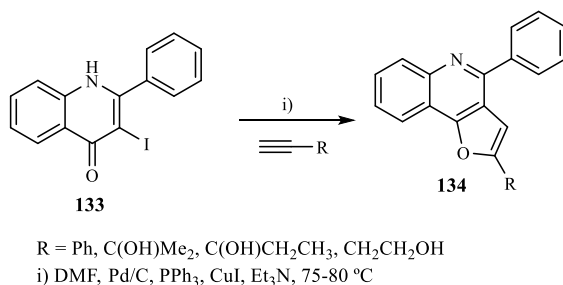
Um dos métodos descritos para a síntese destes derivados foi publicada por Lee *et al.*<sup>74c</sup> Os compostos **130** são obtidos em dois passos reacionais, o primeiro consiste na cicloadição oxidativa de 4-hidroxi-1-metil-2-quinolona **128** com diferentes olefinas seguida de oxidação da di-hidrofuro[3,2-*c*]quinolina **129** (Esquema 39).

**Esquema 39**

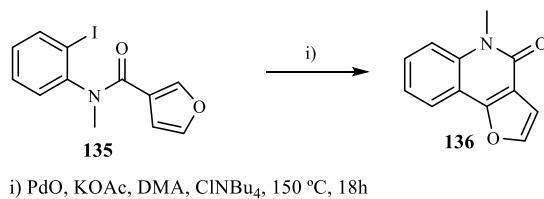
Anos mais tarde Chen *et al* <sup>72c</sup> publicaram a síntese de vários derivados de furo[3,2-*c*]quinolinonas **132** com o objetivo de estudar o seu potencial anticancerígeno utilizando um método já descrito na literatura (Esquema 40).<sup>76</sup>

**Esquema 40**

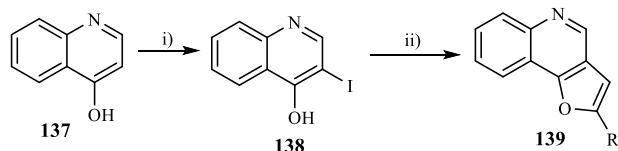
Em 2006 foram descritas duas sínteses de furo[3,2-*c*]quinolinas utilizando paládio como catalisador. O primeiro consiste na síntese de furo[3,2-*c*]quinolinas **134** a partir da reação de Sonogashira das 2-fenil-3-iodo-4-quinolonas **133** com alcinos (Esquema 41).<sup>72b</sup>

**Esquema 41**

O outro método consiste na ciclização catalisada por paládio da *N*-(2-iodofenil)-*N*-metil-3-furamida **135** na 1-metilfuro[3,2-*c*]quinolina **136** (Esquema 42).<sup>77</sup>

**Esquema 42**

Recentemente Kokatla *et al*<sup>78</sup> publicaram a síntese de furo[3,2-*c*]quinolinas **139** por acoplamento de Sonogashira de alcinos terminais com o 3-iodoquinolin-4-ol **138** (Esquema 43).



R = C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>, Ph

i) I<sub>2</sub>, KI, NaOH

ii) Et<sub>3</sub>N/ CH<sub>3</sub>CN (1:3), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, CuI, alcino, 70 °C, 12h

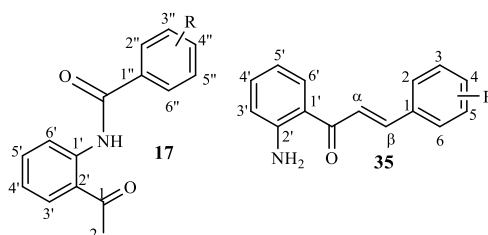
**Esquema 43**

## 2. Nomenclatura e numeração usada nos compostos heterocíclicos de nitrogénio sintetizados neste trabalho

### 2.1. Nomenclatura dos intermediários sintéticos

As *N*-(2-acetilfenil)benzamidas **17** (Figura 12) são intermediários sintéticos usados na síntese das 2-arilquinolin-4(1*H*)-onas.

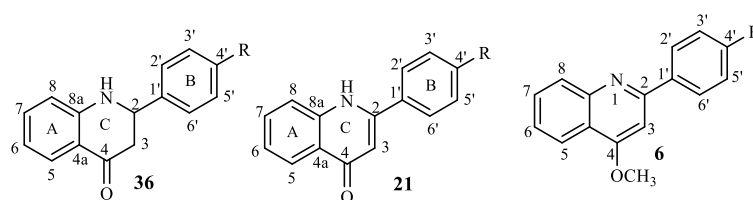
As 2'-aminocalconas **35** (Figura 12) seguem a mesma numeração IUPAC<sup>79</sup> das 2'-hidroxicalconas e são intermediários sintéticos das 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)onas.



**Figura 12.** Numeração IUPAC das *N*-(2-acetilfenil)benzamidas **32** e das 2'-aminocalconas **37**

### 2.2. Nomenclatura de quinolinas, derivados de 2-arilquinolin-4(1*H*)-onas e 2-aril-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos

As 2-arilquinolin-4(1*H*)-onas **21** são análogas das flavonas possuindo um grupo arilo no carbono C-2 do anel heterocíclico C. A numeração destas estruturas é similar à das flavonas e segue a recomendação IUPAC (Figura 13).<sup>79,80</sup>

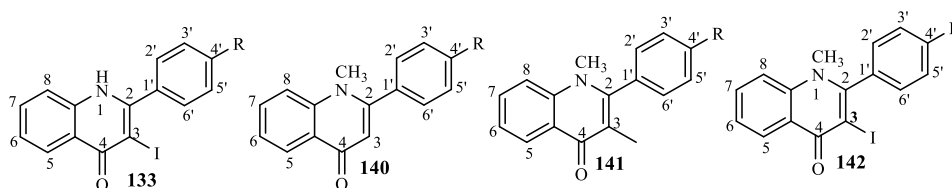


**Figura 13.** Numeração IUPAC das quinolinas **6**, 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas **36** e 2-arilquinolin-4(1*H*)-onas **21**

O anel C das 4-quinolonas apresenta alguns sítios bastante reativos (posição 1, 3 e 4) e dependendo do grau de insaturação do anel heterocíclico podem existir ainda derivados de quinolina **6**, e de 2-aril-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-onas **36** (Figura 13).<sup>15</sup>

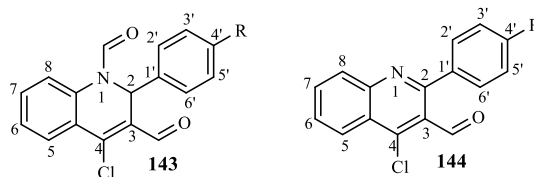
A presença de diferentes substituintes na posição três ou então no átomo de nitrogénio não influencia a numeração IUPAC, diferentes estruturas podem ser obtidas como as 2-aril-3-iodoquinolin-4(1*H*)-onas **133**, as 2-aril-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **140**, 2-aril-

1,3-dimetilquinolin-4(1*H*)-onas **141** e 2-aryl-3-iodo-1-metil-quinolin-4(1*H*)-onas **142** (Figura 14).



**Figura 14.** Numeração de derivados 4-quinolonas

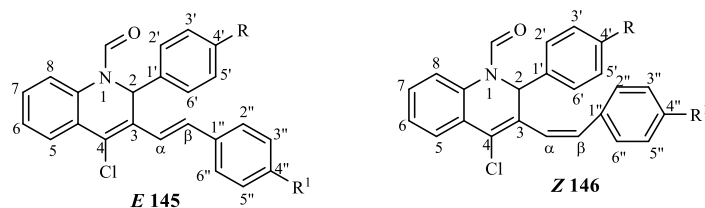
Os 2-aryl-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos **143** apresentam como estrutura principal a quinolina com dois substituintes formilo nas posições 1 e 3, um cloro na posição 4 e um grupo arilo na posição 2. Os 2-aryl-4-cloroquinolina-3-carbaldeídos **144** são estruturalmente semelhantes aos 2-aryl-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeído apresentando um grupo formilo na posição 3. Estes compostos apresentam o mesmo sistema de numeração recomendado pela IUPAC e adotadas para as 2-arylquinolinas substituídas (Figura 15).<sup>79, 80</sup>



**Figura 15.** Numeração IUPAC dos derivados de 2-aryl-4-cloroquinolina-3-carbaldeído

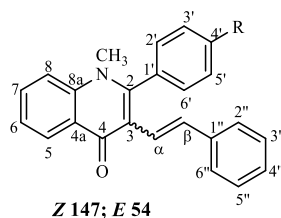
### 2.3. Nomenclatura de (*E*)/(*Z*)-2-aryl-3-(2-arylvinil)-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos e (*Z*)/(*E*)-2-aryl-3-(2-arylvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas

Os 2-aryl-3-(2-arylvinil)-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos **153/154** apresentam como estrutura base a 2-arylquinolina com um substituinte cloro na posição 4, um grupo estireno na posição 3 e um grupo formilo no nitrogênio da posição 1. A numeração segue as recomendações IUPAC adotada para esta família de compostos. Dependendo da conformação da ligação dupla do grupo estireno pode-se designar *E* ou *Z* (Figura 16).



**Figura 16.** Numeração IUPAC dos (*E*)/(*Z*)-2-aryl-3-(2-arylvinil)-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos **153/154**

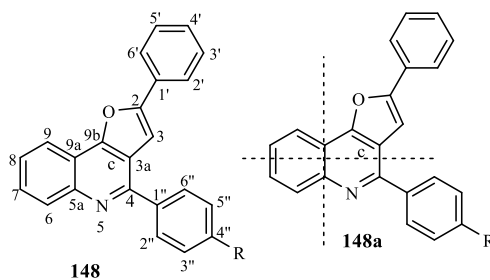
As (*Z*)/(*E*)-2-aryl-3-(2-arylvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **147/54** são compostos que apresentam a 2-arylquinolin-4(1*H*)ona como estrutura principal, um grupo estireno na posição 3 e um metilo no átomo de nitrogênio da posição 1. Segue a numeração IUPAC recomendada para estes derivados (Figura 17).



**Figura 17.** Numeração IUPAC para as (*Z*)/(*E*)-2-aryl-3-(2-arylvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **147/54**

## 2.4. Nomenclatura de 4-aryl-2-fenilfuro[3,2-*c*]quinolinas

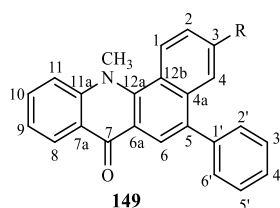
As 4-aryl-2-fenilfuro[3,2-*c*]quinolinas **148** (Figura 18) apresentam a 2-arylquinolina fundida ao anel furano nas posições 2,3 (lado *c*) da quinolina (**148a**, Figura 18) e ainda contêm um anel arilo ligado ao carbono C-2 do furano. A numeração dos anéis é feita de acordo com as normas da IUPAC e começa no átomo de oxigênio, porque fica mais próximo da fusão do anel furano e da estrutura base, a quinolina. A numeração adotada para esses compostos segue as regras IUPAC mas também é idêntica ao que já foi apresentado para este tipo de compostos na tese de Almeida.<sup>80,81</sup>



**Figura 18.** Numeração IUPAC das 4-aryl-2-fenilfuro[3,2-*c*]quinolinas **148**

## 2.5. Nomenclatura de 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridonas

As acridonas também podem ser designadas de 9(10*H*)-acridinonas, acridin-9-onas, acridinonas entre outras designações. Foram adotadas vários sistemas de numeração.<sup>41</sup> As 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridonas **149** (Figura 19) apresentam o anel benzénico fundido na ligação 1,2 (lado *c*) da acridona, um grupo metilo no nitrogénio da posição 12 e um anel benzénico na posição 5. Mais uma vez o sistema de numeração começa no canto superior direito. A numeração adotado é a apresentada na estrutura.



**Figura 19.** Numeração IUPAC das 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridonas **149**



# Capítulo 2.B

**Síntese e caracterização estrutural de 2-aril-4-quinolonas e 2-aril-4-cloro-1,2-dihidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos**



## 1. Objetivos

Neste capítulo apresentam-se os resultados obtidos na síntese das 2-aril-4-quinolonas utilizando rotas sintéticas que permitam a sua preparação em muito bons rendimentos de modo a serem utilizados como reagentes de partida nos passos reacionais seguintes.

## 2. Síntese

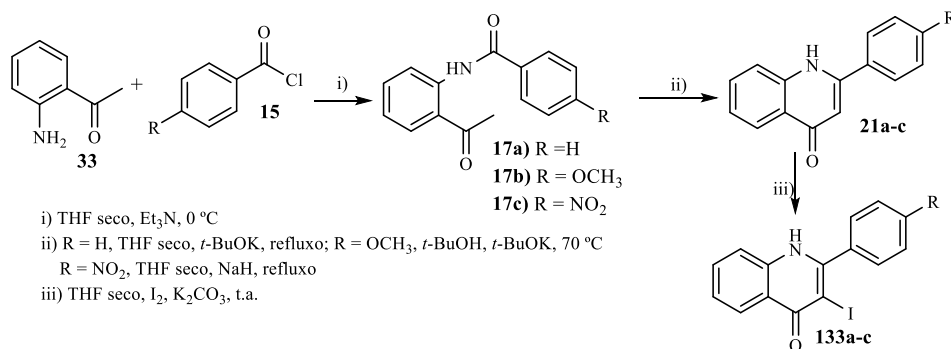
### 2.1. Síntese das 2-aril-4-quinolonas

A rota sintética idealizada para a síntese de 2-aril-3-iodo-4-quinolonas **133** inicia-se com a síntese das *N*-(2-acetilfenil)benzamidas **17** por condensação da 2'-aminoacetofenona **33** com cloretos de benzóilo **15** (Esquema 44). A reação é feita num banho de gelo, e a mistura reacional está sob atmosfera de azoto. O tempo de reação e a quantidade de cloreto de benzóilo usados na síntese de *N*-(2-acetilfenil)benzamidas **17** depende do substituinte do cloreto de benzóilo. No caso do derivado **15a** a reação completa demora 3 horas, para o **15b** foi preciso utilizar 1,3 equiv de cloreto e 5,5 h para o consumo total do reagente de partida e para o **15c** foram precisas 4,5 h. Findo este tempo de reação a mistura é vertida sob água e gelo, acidificada com uma solução HCl (20%). O sólido obtido é recristalizado em etanol a quente, obtendo o composto desejado **17** em rendimentos excelentes (78 a 90%).

Na ciclização das *N*-(2-acetilfenil)benzamidas **17** foram testadas várias condições reacionais (Tabela 2) para chegar às condições ideais de síntese das 2-aril-4-quinolonas **21** em bons rendimentos. As condições ideais para a síntese da 2-fenil-quinolin-4(1*H*)-ona **21a** consistem em refluxar a *N*-(2-acetilfenil)benzamida **17** em THF seco na hora, com 3,5 equiv de *t*-BuOK e durante 23 horas (entrada 8, Tabela 2). A utilização de outro solvente, *t*-BuOH permite obter o composto desejado mas em rendimentos mais baixos (entradas 4 e 7, Tabela 2). Quando se usou NaH como base a 2-fenil-quinolin-4(1*H*)-ona **21a** foi obtida em baixos rendimentos devido à presença do reagente de partida e/ou produtos de degradação (entradas 5,6, Tabela 2). Foi preciso otimizar a quantidade de *t*-BuOK a utilizar uma vez que em algumas condições se verificava a existência de muito reagente de partida no meio reacional (entradas 1,2 e 3, Tabela 2).

Tendo já sido testadas várias condições para a síntese da 2-fenil-quinolin-4(1*H*)-ona **21a**, utilizaram-se as condições consideradas ideais para a síntese da 2-(4-metoxifenil)quinolin-4(1*H*)-ona **21b**, tendo-se obtido o composto com rendimento de 60%

(entrada 9, Tabela 2). No entanto quando o THF seco foi substituído por *t*-BuOH como solvente e se usaram 3,3 equiv de *t*-BuOK o rendimento aumentou para 80% (entrada 10, Tabela 2).



Esquema 44

A aplicação das condições ideais estabelecidas na síntese da 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona **21c** (entrada 11, tabela 2) resultou, contudo o rendimento obtido foi baixo (30%). O composto é pouco solúvel em solventes como diclorometano, acetato de etilo e relativamente solúvel em clorofórmio o que torna a sua purificação muito difícil. Foi preciso encontrar um método que permitisse precipitar o composto, sendo a filtração suficiente para o obter puro. A reação foi feita utilizando THF seco na hora como solvente e NaH (3,6 equiv) como base. Obteve-se a 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona **21c** com um rendimento moderado, 50%, após 20 horas sob refluxo (entrada 12, Tabela 2).

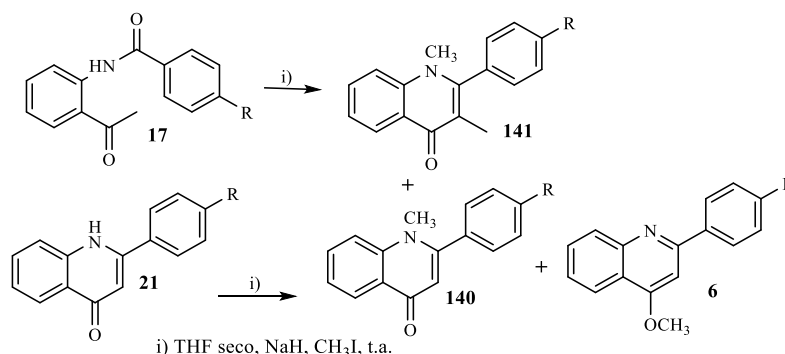
 Tabela 2. Condições reacionais testadas para síntese de 2-aril-4-quinolonas **21**

Entrada	Derivado	Solvente	Base (equiv)	Condições	Composto ciclizado
1	21a	<i>t</i> -Butanol	<i>t</i> -BuOK (2,9)	30 °C (3 h), 50 °C (6 h)	24%
2		<i>t</i> -Butanol	<i>t</i> -BuOK (2,9)	80 °C (21 h)	26%
3		THF seco	<i>t</i> -BuOK (1,2)	80 °C (8 h)	40%
4		<i>t</i> -Butanol	<i>t</i> -BuOK (3,5)	80 °C (15 h)	47%
5		THF seco	NaH (5)	50 °C (20 h)	20%
6		<i>t</i> -Butanol	NaH (5)	300W, 30 min	48%
7		<i>t</i> -Butanol	<i>t</i> -BuOK (3,5)	80 °C (24 h)	42%
8		THF seco	<i>t</i> -BuOK (3,5)	70 °C (23 h)	70%
9	21b	THF seco	<i>t</i> -BuOK (3,5)	70 °C (22 h)	60%
10		<i>t</i> -Butanol	<i>t</i> -BuOK (3,3)	70 °C (22 h)	80%
11	21c	THF seco	<i>t</i> -BuOK (3,5)	70 °C (22 h)	30%
12		THF seco	NaH (3,6)	Refluxo (20 h)	50%

Após ter obtido as 2-aril-4-quinolonas **21** o passo seguinte consiste na iodação seletiva da posição 3. Os três derivados pretendidos foram obtidos utilizando as mesmas condições, THF seco, carbonato de potássio e iodo sob atmosfera de azoto à temperatura ambiente, durante 6 h para os derivados 2-fenil-3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona **133a** e 3-iodo-2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona **133b** e 5 h e 15 min para o derivado 3-iodo-2-(4-metoxifenil)quinolin-4(1*H*)-ona **133c**. Findos estes períodos de reação a mistura é vertida numa solução saturada de tiosulfato de sódio para retirar o excesso de iodo e neutralizada com uma solução de HCl (20%). O composto pode ser obtido como um sólido ou então por extração utilizando acetato de etilo como solvente. Depois os compostos foram recristalizados numa mistura de diclorometano/éter de petróleo, sendo obtidos com rendimentos moderados a altos (50-90%).

O passo reacional seguinte consistia na transformação das 2-aril-3-iodo-4-quinolonas **133** em 2-aril-3-estiril-4-quinolonas **150**, contudo como veremos mais adiante a reação não correu bem utilizando o composto **133** como reagente de partida, tendo-se resolvido proteger o nitrogénio das 2-aril-4-quinolonas **21** e/ou *N*-(2-acetilfenil)benzamidas **17** com um grupo metilo. Usou-se este grupo como protetor porque não é volumoso e não interfere nos passos reacionais seguintes.

O método utilizado consiste em adicionar NaH (1 equiv) a uma mistura de 2-arilquinolin-4(1*H*)-ona **21a** em THF seco na hora, deixar a mistura a agitar durante aproximadamente 20 a 30 min e em seguida num banho de gelo adicionar um excesso de iodeto de metilo (20 equiv). Após 6 h de reação a mistura é vertida em gelo e água e adiciona-se trietilamina para eliminar restos de iodeto de metilo. Após acidificação, com HCl (20%), da mistura a fase orgânica foi extraída e purificada por cromatografia de camada fina preparativa ou coluna utilizando uma mistura de acetato de etilo:hexano 7:3 ou 8:2, isola-se a 2-fenil-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **140a** com rendimento de 80%, a 2-fenil-4-metoxiquinolona **6a** com rendimento de 7% (Esquema 45).



Esquema 45

O mesmo método foi aplicado na síntese de 1-metil-2-(4-metoxifenil)quinolin-4(1*H*)-ona **140b** utilizando como reagente de partida a 2-(4-metoxifenil)quinolin-4(1*H*)-ona **21b**. Neste caso obteve-se a 1-metil-2-(4-metoxifenil)quinolin-4(1*H*)-ona **148b** (60%) e a 4-metoxi-2-(4-metoxifenil)quinolina **6b** (10%).

A metilação da 2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona **21c** utilizando o mesmo método não permitiu obter a 2-(4-nitrofenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **140c**, sendo possível isolar a 4-metoxi-2-(4-nitrofenil)-4-quinolina **6c** com um rendimento de 15% e parte do reagente de partida.

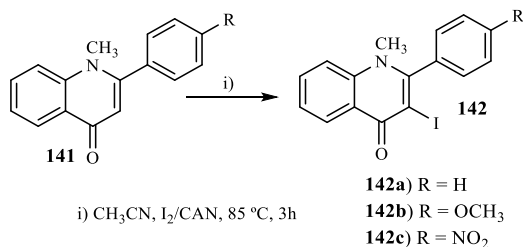
Tendo em conta os resultados obtidos e que este método de metilação já tinha sido aplicado com sucesso usando as (*E*)-2'-cinamoilaminoacetofenonas<sup>14c</sup> resolveu-se experimentar o mesmo método com as *N*-(2-acetilfenil)benzamidas **17** (Esquema 45).

Tratando-se a *N*-(2-acetilfenil)benzamida **32a** com 1,5 equiv de NaH e iodeto de metilo, durante 6,5 h obteve-se a 2-fenil-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **140a**, após purificação, com um rendimento de 85% e a 2-fenil-1,3-dimetilquinolin-4(1*H*)-ona **141a** com rendimento de 10%.

Utilizando a *N*-(2-acetilfenil)-4-metoxibenzamida **17b** obteve-se a 1-metil-2-(4-metoxifenil)quinolin-4(1*H*)-ona **140b** com rendimento de 65% e a 1,3-dimetil-2-(4-metoxifenil)quinolin-4(1*H*)-ona **141b** com rendimento de 5%.

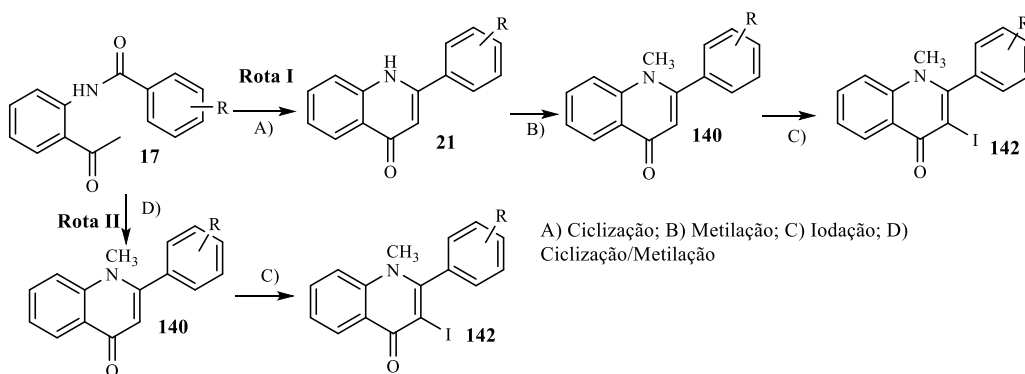
Na síntese da 1-metil-2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona **140c** a partir da *N*-(2-acetilfenil)-4-nitrobenzamida **17c**, foi necessário purificar o resíduo obtido por cromatografia de camada fina preparativa usando uma mistura de eluentes diclorometano:hexano (2:1). A 1-metil-2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona **140c** foi obtida com um rendimento 65% e a 1,3-dimetil-2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona **141c** com 10% de rendimento.

A iodação das 2-aryl-1-metil-4-quinolonas **140** foi realizada utilizando como solvente o acetonitrilo e agente de iodação  $I_2/CAN$  (Esquema 46). Este método permitiu obter as 2-aryl-3-iodo-1-metil-4-quinolonas **142** com excelentes rendimentos (90-93%).



Esquema 46

A Tabela 3 mostra duma forma simplificada os resultados obtidos na síntese das 3-iodo-1-metil-4-quinolonas **142**. Desenvolveu-se uma rota sintética (rota II) com menos um passo reacional (Esquema 47). Para além disso, o rendimento global da rota sintética II é superior ao da rota I.



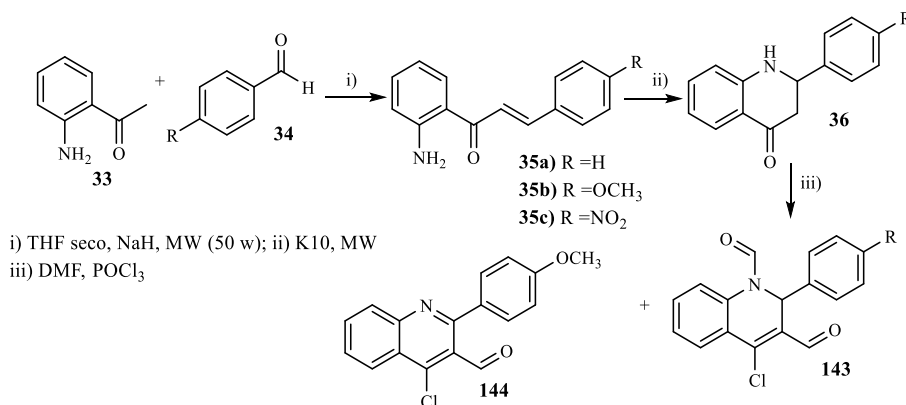
Esquema 47

Tabela 3. Resumo dos resultados obtidos nas duas rotas sintéticas (rota I e II)

Derivado	Composto 17	Rota I				Composto 17	Rota II		
		A)	B)	C)	ηglobal		D)	C)	ηglobal
<b>150a</b>	80%	60%	80%	90%	34%	80%	85%	90%	61%
<b>150b</b>	78%	80%	60%	90%	34%	78%	65%	90%	46%
<b>150c</b>	92%	50%	-	-	-	92%	65%	93%	56%

## 2.2. Síntese de 2-*aryl*-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos

No primeiro e no segundo passo reacional de síntese de 2-*aryl*-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos **143** utilizaram-se procedimentos já descritos na literatura.<sup>27b</sup> Foram feitas algumas alterações nos programas de MW, nomeadamente a potência e tempo de reação.



Esquema 48

O primeiro passo reacional consiste na condensação aldólica da 2'-aminoacetofenona **33** com benzaldeídos **34** para a síntese das 2'-aminocalconas **35**. Todas as reações foram realizadas por irradiação com micro-ondas com uma potência constante (50 W). No entanto, utilizou-se 20 minutos de tempo de reação para a síntese das 2'-amino-4-metoxicalcona **35b** e 2'-amino-4-nitrocalcona **35c** e 90 minutos na síntese da 2'-aminocalcona **35a**.

Na ciclização das 2'-aminocalconas **35** nas respectivas 2-*aryl*-2,3-di-hidro-4-quinolonas **36** utilizando o montmorilonite (K10) sob irradiação com micro-ondas a potência constante permitiu sintetizar os compostos pretendidos, mas utilizando diferentes tempos de reação. A 2-fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona **36a** e a 2-(4-metoxifenil)-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona **36b** foram obtidas usando uma potência constante de 400 W e 20 minutos de irradiação, enquanto no caso da 2-(4-nitrofenil)-2,3-di-hidroquinolin-4(1*H*)-ona **36c** foi usada uma potência de 900 W e 30 minutos de tempo de irradiação (Esquema 48).

O terceiro passo reacional consiste na formilação das 2-*aryl*-2,3-di-hidro-4-quinolonas **36**. Em todos os procedimentos testados, foram obtidos os 2-*aryl*-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos **143** como produtos maioritários. Foi possível isolar os 2-*aryl*-4-cloro-quinolina-3-carbaldeídos **144** correspondentes, mas como produto minoritário ou vestígios (entradas 3 e 7, Tabela 4).



Alterações nas condições reacionais como temperatura (60 °C), quantidade molar de POCl<sub>3</sub> e DMF (8 equiv) permitiram obter os derivados de 2-aril-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeído **143** com rendimentos ligeiramente mais altos (entradas 2 e 8, Tabela 4).

Diminuindo ainda mais a temperatura da reação (40 °C) e a quantidade molar de POCl<sub>3</sub> e DMF (5 equiv) diminuiu-se o rendimento da reação em ambos os casos (entradas 3, 9 e 11, Tabela 4).

Quando se diminuiu ainda mais a temperatura da reação e se usou DMF como solvente (entradas 4, 10, 12, Tabela 4) os 2-aril-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos **143** foram obtidos em rendimentos baixos a moderados.

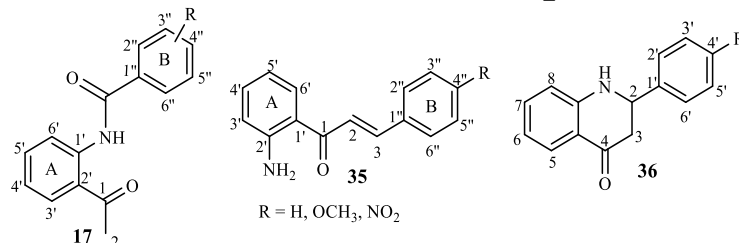
Pode-se concluir que a formilação das 2-aril-2,3-di-hidro-4-quinolonas depende da temperatura do meio reacional sendo a formação do 2-aril-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos favorecida pelas temperaturas altas.

**Tabela 4.** Condições reacionais testadas na síntese de 2-aril-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos **143**

Derivado	Entrada	Solvente	Condições reacionais	$\eta$ <b>143</b> (%)	$\eta$ <b>144</b> (%)
<b>36a</b>	1	1,2-dicloroetano	POCl <sub>3</sub> (10 equiv); DMF (12 equiv); 50 °C, 3,5 h	20	-
	2	1,2-dicloroetano	POCl <sub>3</sub> (8 equiv); DMF (8 equiv); 60 °C, 2 h	60	-
	3	1,2-dicloroetano	POCl <sub>3</sub> (5 equiv); DMF (5 equiv); 40 °C, 1,5 h	50	Vest.
	4	DMF	POCl <sub>3</sub> (5 equiv); 35 °C, 1,5 h	50	-
	5	DMF	POCl <sub>3</sub> (5 equiv); t.a., 1,5 h	25	-
	6	TFA	HMTA, 90 °C, 1 h	-	-
<b>36b</b>	7	1,2-dicloroetano	POCl <sub>3</sub> (10 equiv); DMF (12 equiv); 50 °C, 3,5 h	30	8
	8	1,2-dicloroetano	POCl <sub>3</sub> (8 equiv); DMF (8 equiv); 60 °C, 2 h	70	-
	9	1,2-dicloroetano	POCl <sub>3</sub> (5 equiv); DMF (5 equiv); 40 °C, 1,5 h	30	-
	10	DMF	POCl <sub>3</sub> (5 equiv); 35 °C, 1,5 h	50	-
<b>36c</b>	11	1,2-dicloroetano	POCl <sub>3</sub> (5 equiv); DMF (5 equiv); 40 °C, 1,5 h	40	-
	12	DMF	POCl <sub>3</sub> (5 equiv); 35 °C, 1,5 h	20	-

### 3. Caracterização estrutural

#### 3.1. Caracterização estrutural das *N*-(2-acetilfenil)benzamidas e aspectos gerais dos espectros de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ das 2'-aminocalconas e das 2-aril-2,3-di-hidro-4-quinolonas



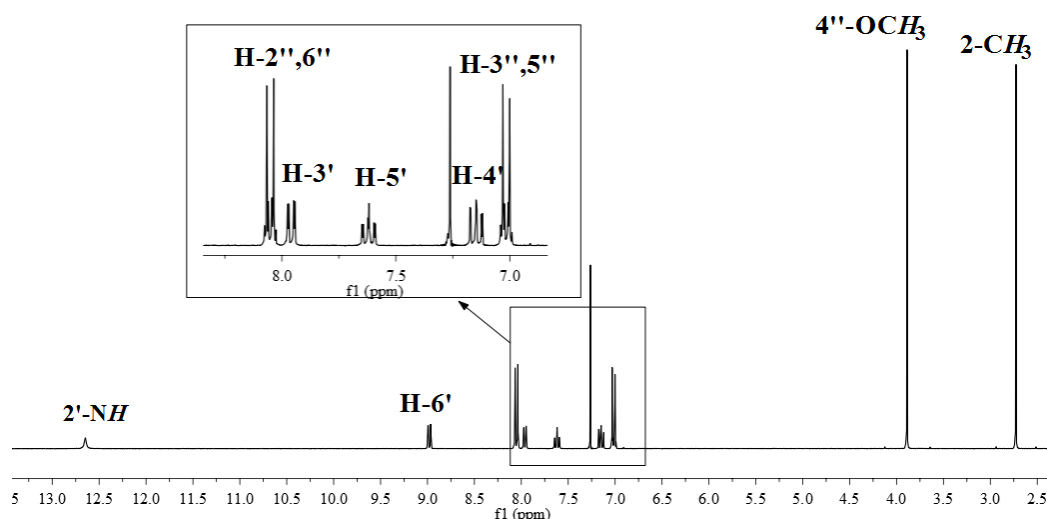
**Figura 20.** Estrutura e respetiva numeração das *N*-(2-acetilfenil)benzamidas **17**, 2'-aminocalconas **35** e 2-aril-2,3-di-hidro-4-quinolonas **36**

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  das *N*-(2-acetilfenil)benzamidas **17** (Figura 21 apresenta um exemplo) apresentam sinais característicos destes compostos, nomeadamente um singuleto na zona alifática a  $\delta$  2,73-2,75 ppm correspondente aos prótons do grupo metilo e um singuleto na zona mais desprotegida do espectro a  $\delta$  12,65-12,90 ppm correspondente ao próton do grupo *NH*. Na zona aromática surgem os sinais dos prótons dos anéis benzénicos, sendo os desvios químicos dos prótons do anel A muito parecidos em todos os derivados. Os sinais dos prótons H-5' e H-4' aparecem sob a forma de duplos dupletos de dupletos enquanto os sinais dos prótons H-3' e H-6' surgem sob a forma de duplos dupletos a desvios químicos superiores (Tabela 5). O próton H-6' aparece a desvios químicos mais altos porque sofre o efeito anisotrópico desprotetor do grupo carbonilo da amida enquanto o H-3' sofre o efeito mesomérico desprotetor do carbonilo da posição 1.

O anel B apresenta sinais característicos de um anel *para* substituído, normalmente os sinais aparecem como dupletos largos com constantes de acoplamento *J* 9,0 Hz (Tabela 5). A presença de substituintes metoxilo na posição 4'' no anel B torna as posições *orto* mais protegidas, devido ao efeito mesomérico protetor e a presença do grupo nitro na posição 4'' torna as posições *orto* desprotegidas devido ao efeito mesomérico desprotetor. Estes efeitos não são sentidos no composto não substituído.

**Tabela 5.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS), constantes de acoplamento ( $J$ , Hz) e multiplicidade do RMN de  $^1\text{H}$  das  $N$ -(2-acetilfenil)benzamidas **17**

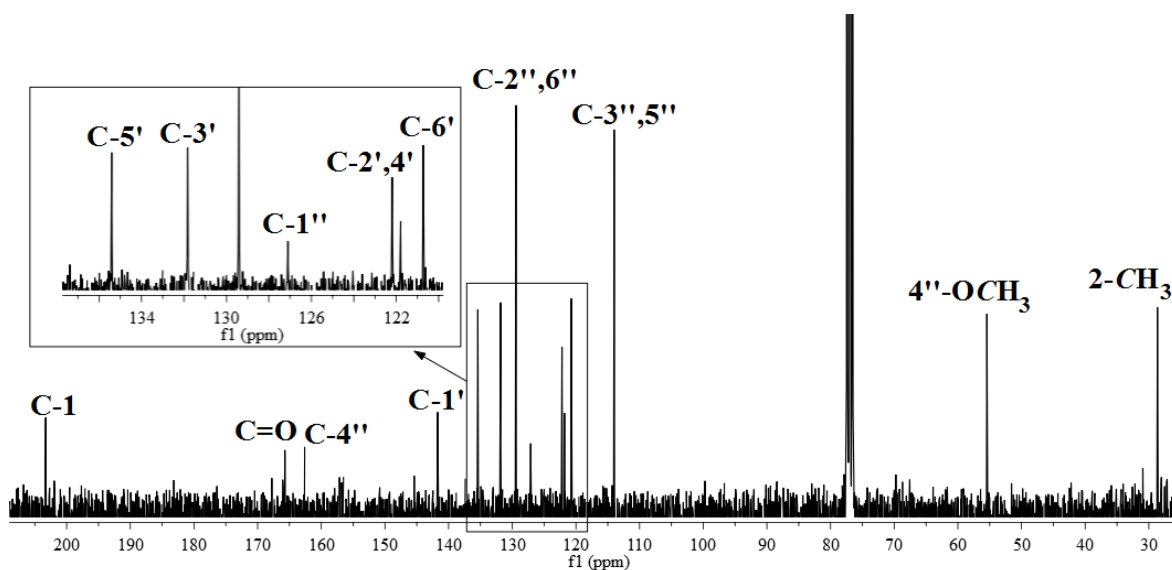
	<b>17a</b>	<b>17b</b>	<b>17c</b>
<b>2-CH<sub>3</sub></b> $\delta$ (ppm)	2,73	2,73	2,75
$J$ (Hz)			
multiplicidade	s	s	s
<b>H-6'</b> $\delta$ (ppm)	8,99	8,97	8,95
$J$ (Hz)	1,3 e 8,0	1,3 e 8,0	1,3 e 8,1
multiplicidade	dd	dd	dd
<b>H-5'</b> $\delta$ (ppm)	7,64	7,61	7,68
$J$ (Hz)	1,3; 7,1 e 8,0	1,2; 7,0 e 8,0	1,3; 7,1 e 8,1
multiplicidade	ddd	ddd	ddd
<b>H-4'</b> $\delta$ (ppm)	7,18	7,15	7,24
$J$ (Hz)	1,3; 7,1 e 8,0	1,2; 7,0 e 8,0	1,3; 7,1 e 8,1
multiplicidade	ddd	ddd	ddd
<b>H-3'</b> $\delta$ (ppm)	7,98	7,96	8,01
$J$ (Hz)	1,3 e 8,0	1,2 e 8,0	1,3 e 8,1
multiplicidade	dd	dd	dd
<b>H-2'',6''</b> $\delta$ (ppm)	8,06-8,10	8,05	8,24
$J$ (Hz)		9,0	9,0
multiplicidade	m	dlargo	dlargo
<b>H-3'',5''</b> $\delta$ (ppm)	7,50-7,58	7,02	8,39
$J$ (Hz)		9,0	9,0
multiplicidade	m	dlargo	dlargo
<b>H-4''</b> $\delta$ (ppm)	7,50-7,58		
$J$ (Hz)		-	-
multiplicidade	m		
<b>NH</b> $\delta$ (ppm)	12,73	12,65	12,90
$J$ (Hz)			
multiplicidade	slargo	slargo	slargo

**Figura 21.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da  $N$ -2-acetil-(4-metoxifenil)benzamida **17b**

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das  $N$ -(2-acetilfenil)benzamidas **17** (um exemplo apresentado na Figura 22) apresentam sinais característicos; um deles na zona mais protegida do espectro correspondente ao carbono do grupo metilo da posição 2 (2-CH<sub>3</sub>) a  $\delta$  28,6-28,7

ppm. Os outros sinais encontram-se na zona mais desprotegida correspondentes aos carbonos carbonílicos do grupo carbamoílo (C=O) e da cetona da posição 1 (C-1) a desvios químicos  $\delta$  163,8-166,2 e 203,3-203,7 ppm, respetivamente. Os espectros bidimensionais, HMBC e HSQC permitiram identificar e/ou confirmar os assinalamentos de todos carbonos (Tabela 6). Os espectros HSQC permitiram identificar entre outros carbonos, os carbonos do anel A, C-4' e C-6', a desvios mais elevados  $\delta$  135,4-135,6 e 131,8-132,0 ppm, respetivamente, uma vez que sofrem o efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo da posição 1.

Relativamente ao anel B a presença de substituintes na posição 4'' altera os desvios químicos dos carbonos *meta* e *orto* C-2'',6'' e C-3'',5'' (Tabela 6). O grupo metoxilo na posição 4'', tem o efeito mesomérico protetor nos carbonos *orto*, C-3'',5'' e também no carbono C-1'' (Tabela 6). O grupo nitro na posição 4'', tem o efeito mesomérico desprotetor nos carbonos *orto*, C-3'',5'' e também no carbono C-1''.



**Figura 22.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da *N*-2-acetil-(4-metoxifenil)benzamida **17b**

Os espectros de HMBC permitiram identificar os carbonos não ligados a hidrogénio, como por exemplo os carbonos C-1', C-4'', C=O e C-1 a  $\delta$  140,8-141,7; 132,0-162,6; 163,8-165,7 e 203,3-203,7 ppm, respetivamente.

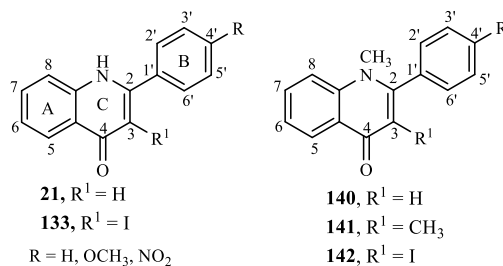
**Tabela 6.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  das *N*-(2-acetilfenil)benzamidas **17**

	<b>17a</b>	<b>17b</b>	<b>17c</b>
<b>2-CH<sub>3</sub></b>	28,7	28,6	28,6
<b>C-1</b>	203,3	203,3	203,7
<b>C-1'</b>	141,4	141,7	140,8
<b>C-2'</b>	121,9	121,8	122,0
<b>C-3'</b>	131,8	131,8	132,0
<b>C-4'</b>	122,5	122,2	123,3
<b>C-5'</b>	135,4	135,4	135,6
<b>C-6'</b>	120,8	120,7	120,8
<b>C-1''</b>	134,8	127,1	140,3
<b>C-2'',6''</b>	127,5	129,4	128,6
<b>C-4''</b>	132,0	162,6	149,6
<b>C-3'',5''</b>	128,8	114,0	124,0
<b>C=O</b>	166,2	165,7	163,8

Como as 2'-aminocalconas **35** e as 2-aril-2,3-di-hidro-4-quinolonas **36** se encontram caracterizadas na literatura,<sup>27b</sup> foram feitos somente os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  destes compostos de forma a confirmar a estrutura dos compostos, no entanto discutem-se em seguida os sinais característicos de cada uma das estruturas. As 2'-aminocalconas **35** apresentam um singuleto largo, correspondente a dois prótons do grupo amina da posição 2' (2-NH<sub>2</sub>) a  $\delta$  6,30-6,41 ppm e os sinais dos prótons H- $\alpha$  e H- $\beta$  que nas estruturas **35a** e **35b** aparecem como dupletos com constantes de acoplamento típicos da configuração *E* ( $J \sim 15,5$  Hz) a  $\delta$  7,50-7,62 e 7,72-7,75 ppm, respetivamente. Por outro lado no composto **35c** os sinais dos prótons H- $\alpha$  e H- $\beta$  aparecem juntos como um singuleto a  $\delta$  7,74 ppm.

As 2-aril-2,3-di-hidro-4-quinolonas **36** apresentam como sinais típicos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  um singuleto largo na zona alifática correspondente ao protão 1-NH a  $\delta$  4,46-4,54 ppm, o sinal correspondente ao protão H-2 que aparece como duplo duplete com constante de acoplamento ( $J \sim 4$  e 14 Hz) a  $\delta$  4,70-4,91 ppm. Os sinais correspondentes aos prótons da posição 3 devido ao acoplamento vicinal e geminal podem distinguir-se facilmente. No caso dos compostos **36a** e **36b** o H-3<sub>eq</sub> surge como duplo duplete com constantes de acoplamento  $J \sim 4$  e 16 Hz, a  $\delta$  2,74-2,78 ppm, o H-3<sub>ax</sub> surge como duplo duplete com constantes de acoplamento  $J \sim 14$  e 16 Hz, a  $\delta$  2,85-2,87 ppm. No espectro do derivado **36c** os prótons H-3 aparecem juntos como multipletos a  $\delta$  2,83-2,88 ppm.

### 3.2. Caracterização estrutural das 2-aril-4-quinolonas

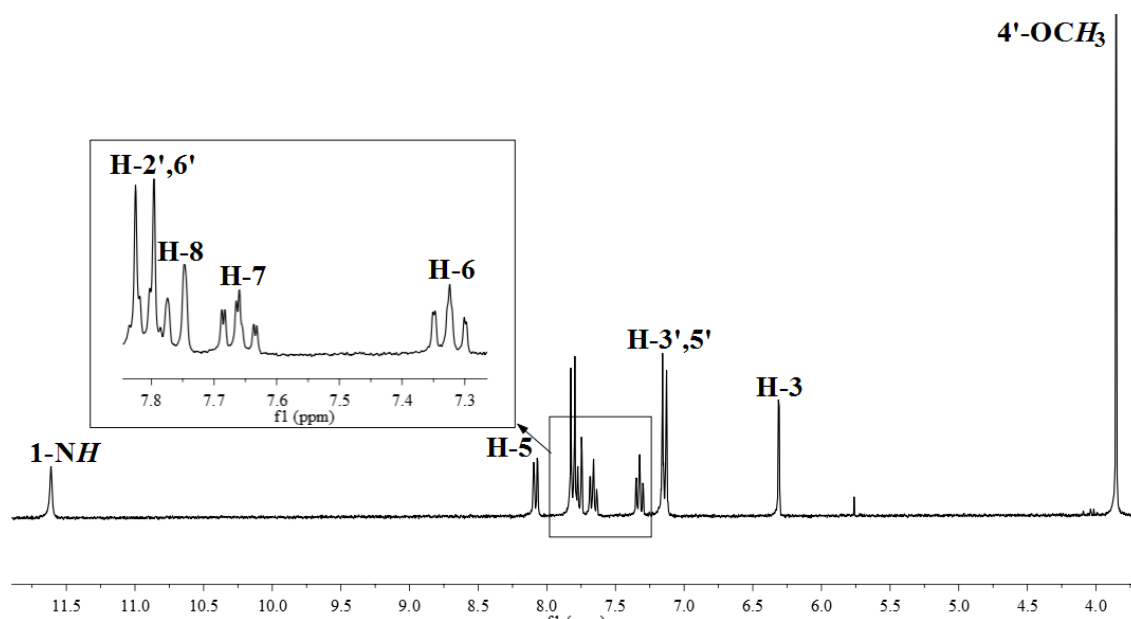


**Figura 23.** Estrutura das 2-aril-4-quinolonas **21**, **133** e das 2-aril-1-metil-4-quinolonas **140**, **141** e **142** com diferentes substituintes na posição 3

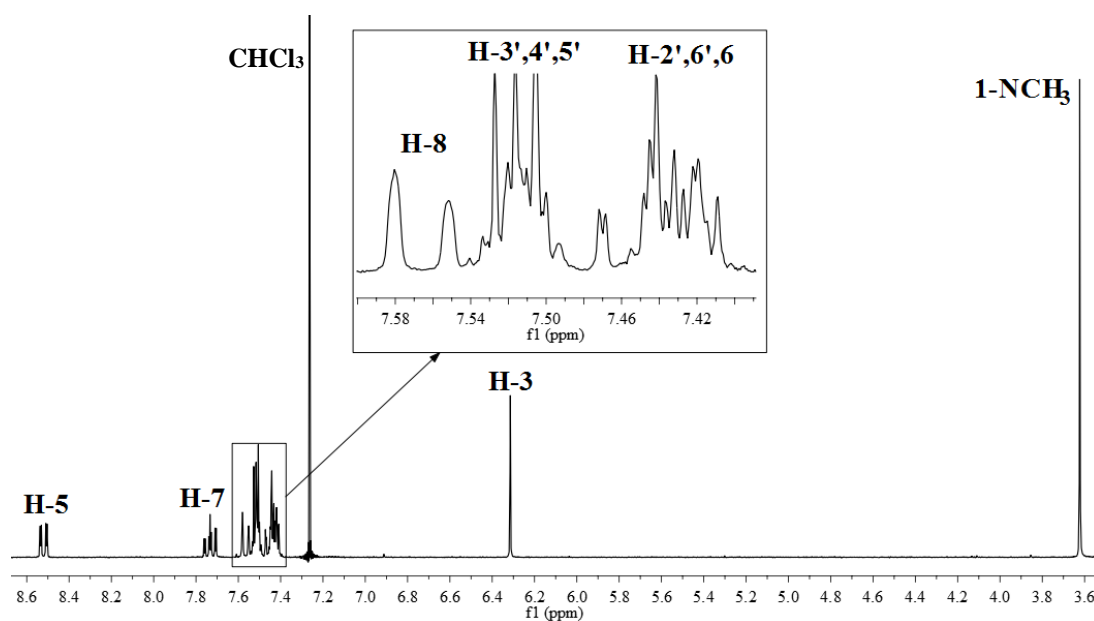
As 2-aril-4-quinolonas **21** apresentam espectros de RMN de  $^1H$  (Figura 24 apresenta um exemplo) semelhante ao das flavonas. O sinal mais desprotegido que surge como um singuleto largo correspondente à ressonância do próton do  $NH$  a desvios químicos  $\delta$  11,61-11,97 ppm, os restantes sinais aparecem na zona aromática. Um sinal característico deste espectro é o duplete correspondente ao próton H-3, a  $\delta$  6,31-6,46 ppm, devido ao acoplamento ( $J$  1,6-1,8 Hz) com o próton da posição 1 (1- $NH$ ). Este sinal aparece a desvios ligeiramente inferiores ( $\Delta\delta \sim -0,50$  ppm) ao H-3 das flavonas (Tabela 7).

Os espectros de RMN de  $^1H$  das 2-aril-1-metil-4-quinolonas **140** (Figura 25) apresenta sinais similares aos apresentados nos das 2-aril-4-quinolonas **21**. No espectro da 2-aril-1-metil-4-quinolona desaparece o sinal mais desprotegido correspondente ao próton do grupo amino da posição 1, aparecendo um singuleto na zona alifática correspondente ao grupo metilo na posição 1,  $NCH_3$  a  $\delta$  3,61-3,65 ppm (Tabela 7).

O espectro de RMN de  $^1H$  das 2-aril-3-iodo-4-quinolonas **133** é semelhante ao espectro de RMN de  $^1H$  das 2-aril-4-quinolonas **21**, contudo não apresenta o singuleto correspondente ao próton H-3. O desvio químico do próton  $NH$  é ligeiramente superior quando comparado com o composto não iodado ( $\Delta\delta \sim +0,60$  ppm) (Tabela 7).



**Figura 24.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 2-(4-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona **21b**



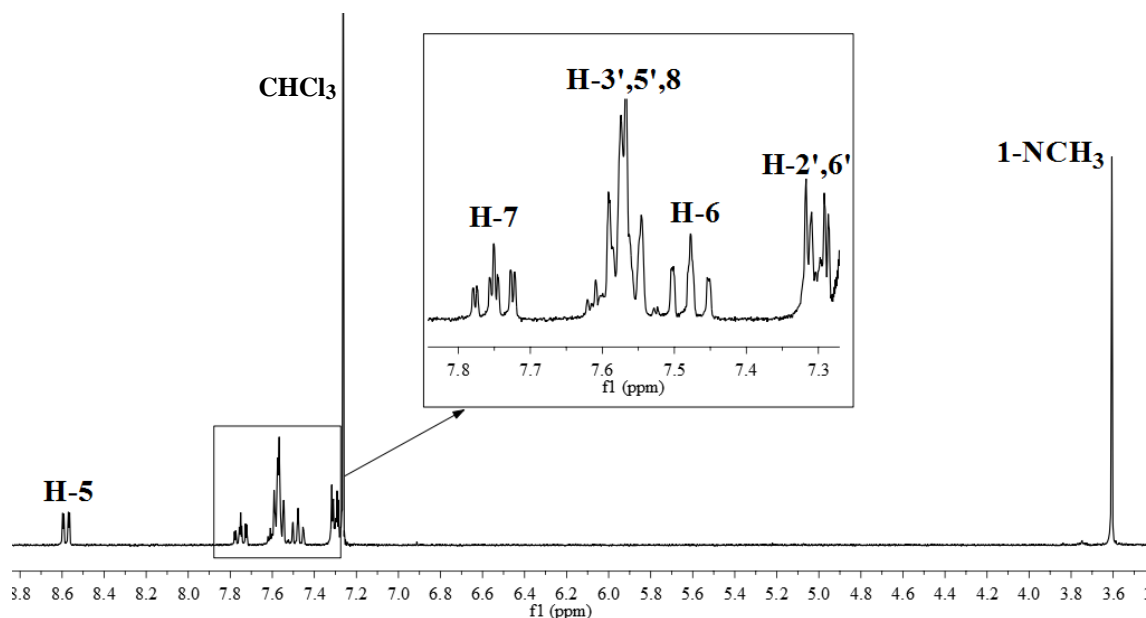
**Figura 25.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 2-fenil-1-metilquinolin-4(1H)-ona **140a**

A 2-fenil-3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona **142a** (Figura 26) apresentam um espectro de RMN de  $^1\text{H}$  semelhante ao das 2-aryl-1-metil-4-quinolonas **140**, e mais uma vez a diferença consiste no desaparecimento do singuleto na zona aromática correspondente ao protão H-3 (Tabela 7).

As 2-aryl-1,3-dimetil-4-quinolonas **141** apresentam os mesmos sinais encontrados no espectro das 2-aryl-1-metil-4-quinolonas **140** contudo apresentam um singuleto a desvios químicos  $\delta$  1,84-1,89 ppm correspondente ao grupo 3-metilo ( $3\text{-CH}_3$ ).

Em ambos os compostos os prótons H-5 e H-7 aparecem a desvios químicos superiores aos prótons H-8 e H-6. O próton H-5 sofre o efeito anisotrópico e mesomérico desprotetor do carbono carbonílico da posição 4, enquanto o H-7 sofre o efeito mesomérico desprotetor do mesmo grupo (Tabela 7).

Como já foi explicado anteriormente a presença de substituintes metoxilo no anel B torna os prótons das posições *orto*, H-3',5' mais protegido aparecendo a desvios químicos inferiores ao H-2',6', diferença de desvio químico aproximadamente  $\Delta\delta$  -0,43 ppm comparativamente ao composto não substituído. Por outro lado a presença do grupo nitro no anel B desprotege as posições *orto*, H-3',5' aparecendo o sinal a desvios químicos superiores ao da posição *meta*, H-2',6', diferença de desvio químico aproximadamente  $\Delta\delta$  +0,89 ppm comparativamente a estrutura não substituída (Tabela 7).



**Figura 26.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H da 2-fenil-3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **142a**



**Tabela 7.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS), constantes de acoplamento (*J*, Hz) e multiplicidade do RMN de <sup>1</sup>H das 2-aril-4-quinolonas **21**, 2-aril-1-metil-4-quinolonas **140**, 2-aril-3-iodo-4-quinolonas **133** e 2-aril-3-iodo-1-metil-4-quinolonas **142**

	21a	21b	21c	140a	140b	140c	133a	133b	133c	142a	142b	142c
<b>H-3</b> δ (ppm)	6,36	6,31	6,46	6,31	6,33	6,28						
<i>J</i> (Hz)	1,6	1,8	1,7				-	-	-	-	-	-
multiplicidade	d	d	d	s	s	s						
<b>H-5</b> δ (ppm)	8,10	8,08	8,11-8,15	8,52	8,51	8,51	8,14	8,13	8,17	8,58	8,56	8,57
<i>J</i> (Hz)	1,3 e 8,1	1,1 e 8,0		1,3 e 8,0	1,2 e 8,3	1,3 e 8,1	1,3 e 8,1	7,9	1,4 e 8,1	1,6 e 8,2	1,2 e 8,2	1,4 e 8,1
multiplicidade	dd	dd	m	dd	dd	dd	dd	dlargo	dd	dd	dd	dd
<b>H-6</b> δ (ppm)	7,38	7,33	7,38	7,45	7,43	7,48	7,41	7,40	7,44	7,48	7,46	7,53
<i>J</i> (Hz)	7,1 e 8,1	1,1; 7,0 e 8,0	1,3; 7,0 e 8,0	1,3; 7,0 e 8,0	7,0 e 8,3	1,3; 7,2 e 8,1	1,3; 7,1 e 8,1	1,5; 6,7 e 7,9	1,4; 6,9 e 8,1	7,0	7,0	7,2
multiplicidade	ddlargo	ddd	ddd	ddd	ddlargo	ddd	ddd	ddd	ddd	t	t	t
<b>H-7</b> δ (ppm)	7,77	7,76	7,71	7,73	7,72	7,77	7,66	7,64-7,73	7,75	7,75	7,74	7,79
<i>J</i> (Hz)	7,1 e 8,1	1,1; 7,0 e 8,0	1,3; 7,0 e 8,0	1,3; 7,0 e 8,0	1,2; 7,0 e 8,3	1,3; 7,2 e 8,1	1,3; 7,1 e 8,1		1,4; 6,9 e 8,1	1,6; 7,0 e 8,2	1,2; 7,2 e 8,2	1,4; 7,2 e 8,1
multiplicidade	ddlargo	ddd	ddd	ddd	ddd	ddd	ddd	m	ddd	ddd	ddd	ddd
<b>H-8</b> δ (ppm)	7,67	7,66	7,78	7,57	7,56	7,57	7,71	7,64-7,73	7,64	7,54-7,62	7,55	7,58
<i>J</i> (Hz)	8,1	8,0	8,0	8,0	8,3	8,1	1,3 e 8,1		8,1		8,2	8,1
multiplicidade	dlargo	dlargo	dlargo	dlargo	dlargo	dlargo	dd	m	dlargo	m	dlargo	dlargo
<b>H-2',6'</b> δ	7,83-7,86	7,81	8,13	7,40-7,45	7,36	7,66	7,59	7,52	7,91	7,29-7,32	7,22	7,55
<i>J</i> (Hz)		2,5 e 9,3	9,0		8,8	8,7		8,7	9,2		8,7	8,7
multiplicidade	m	dd	dlargo	m	d	dlargo	slargo	dlargo	d	m	dlargo	dlargo
<b>H-4'</b> δ (ppm)	7,57-7,60			7,50-7,53			7,59			7,54-7,62		
<i>J</i> (Hz)		-	-		-	-		-	-		-	-
multiplicidade	m			m			slargo			m		
<b>H-3',5'</b> δ	7,57-7,60	7,14	8,42	7,50-7,53	7,02	8,40	7,59	7,13	8,48	7,54-7,62	7,08	8,47
<i>J</i> (Hz)		2,5 e 9,3	9,0		8,8	8,7		8,7	9,2		8,7	8,7
multiplicidade	m	dd	dlargo	m	d	dlargo	slargo	dlargo	dlargo	m	dlargo	dlargo
<b>1-NH</b> δ (ppm)	11,75	11,61	11,97				12,33	12,23	12,49			
<i>J</i> (Hz)				-	-	-				-	-	-
multiplicidade	slargo	slargo	slargo				s	s	s			
<b>1-NCH<sub>3</sub></b> δ				3,62	3,65	3,61				3,61	3,62	3,60
<i>J</i> (Hz)	-	-	-				-	-	-			
multiplicidade				s	s	s				s	s	s

4

<sup>4</sup> Esta página foi deixada em branco

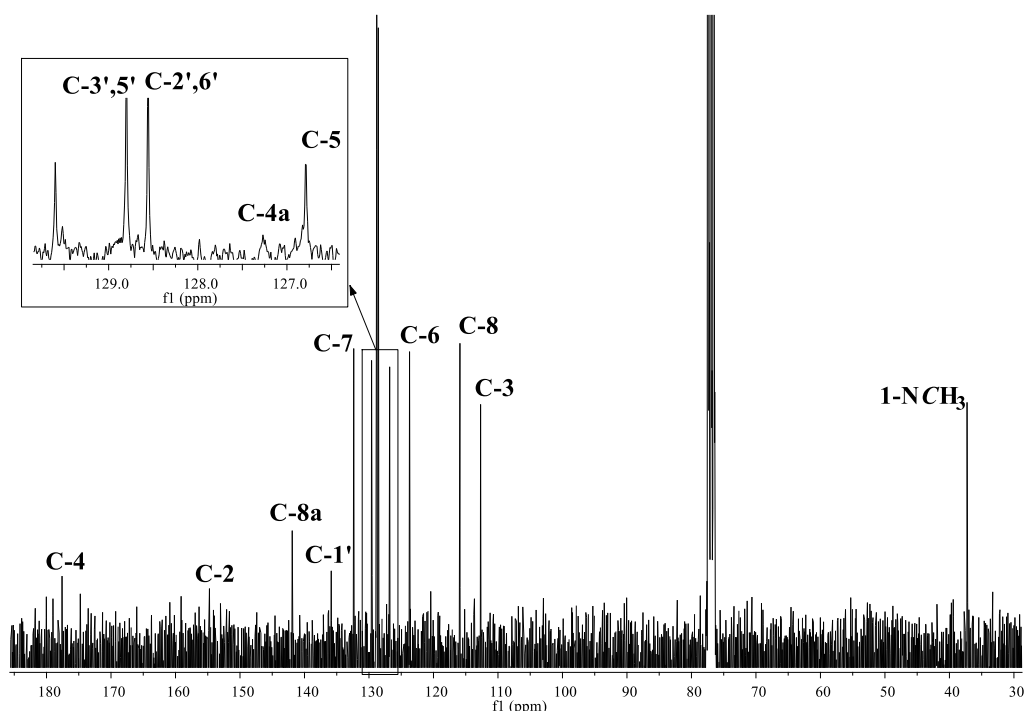
Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 2-aryl-4-quinolonas **21** e das 2-aryl-1-metil-4-quinolonas **140** (como exemplo é apresentado o espectro da 2-fenil-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **140a**, Figura 27) apresentam desvios químicos parecidos, o único sinal que permite distinguir os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  destes dois compostos correspondem ao carbono do grupo 1-metilo (1-NCH<sub>3</sub>) a  $\delta$  37,3-37,4 ppm. Com o auxílio dos espectros bidimensionais HMBC e HSQC foi possível identificar os carbonos não protonados e os carbonos diretamente ligados aos hidrogénios (Tabela 8).

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 2-aryl-1,3-dimetil-4-quinolonas **141** apresentam dois sinais na zona mais protegida do espectro correspondentes ao carbono 3-CH<sub>3</sub> e 1-NCH<sub>3</sub> a  $\delta$  13,3-14,1 e 37,2-37,4 ppm, respetivamente.

Nos compostos iodados na posição 3, o carbono C-3 aparece no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 28) a desvios químicos inferiores ao composto não iodado, surgindo a  $\delta$  85,7-89,9 ppm (Tabela 8).

Ambos as 4-quinolonas **21** e **140** apresentam o carbono C-4 como o mais desprotegido a  $\delta$  173,5-177,6 ppm (Tabela 8). Ainda nesta zona surgem os carbonos C-2 e C-8a a  $\delta$  141,6-155,3 e 139,3-141,9 ppm, respetivamente.

A maior parte dos restantes sinais aparecem na zona aromática como se pode observar pela Tabela 8.



**Figura 27.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 2-fenil-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **140a**

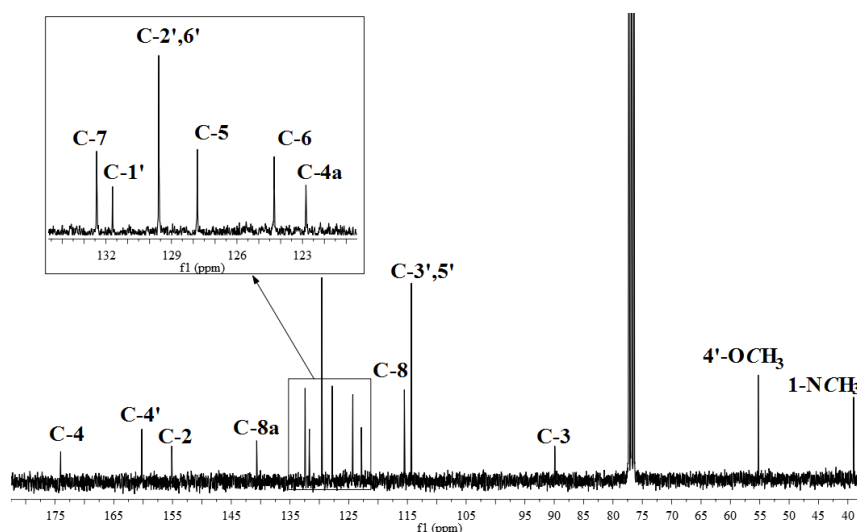


Figura 28. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-iodo-1-metil-2-(4-metoxifenil)quinolin-4(1*H*)-ona **142b**

Tabela 8. Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 2-aryl-4-quinolonas **21**, 2-aryl-1-metil-4-quinolonas **140**, 2-aryl-3-iodo-4-quinolonas **133** e 2-aryl-3-iodo-1-metil-4-quinolonas **142**

	<b>21a</b>	<b>21b</b>	<b>21c</b>	<b>140a</b>	<b>140b</b>	<b>140c</b>	<b>133a</b>	<b>133b</b>	<b>133c</b>	<b>142a</b>	<b>142b</b>	<b>142c</b>
<b>C-2</b>	141,6	149,8	147,9	154,8	152,1	147,9	153,1	153,0	151,2	155,3	155,1	152,7
<b>C-3</b>	107,4	106,5	108,6	112,6	112,8	108,6	85,9	86,2	85,7	87,4	89,9	88,6
<b>C-4</b>	177,0	176,9	176,0	177,6	177,3	177,3	173,6	173,7	173,5	174,7	174,0	173,8
<b>C-4a</b>	124,9	122,8	125,0	126,74	126,9	127,0	120,9	120,8	121,0	123,0	122,8	123,0
<b>C-5</b>	124,8	124,7	124,9	126,7	127,0	124,9	125,5	125,5	125,6	128,1	127,8	128,1
<b>C-6</b>	123,4	123,2	123,8	123,6	124,2	123,8	124,3	124,2	124,5	124,6	124,3	125,0
<b>C-7</b>	131,9	131,8	132,4	132,3	132,9	132,4	132,2	130,2	132,5	132,6	132,4	133,1
<b>C-8</b>	118,8	118,7	119,0	116,0	115,9	119,0	118,4	118,3	118,4	115,6	115,5	115,5
<b>C-8a</b>	140,6	140,5	140,6	142,0	141,90	140,6	139,3	139,3	139,3	140,8	140,7	140,8
<b>C-1'</b>	133,6	126,2	140,3	128,1	141,9	140,3	137,9	132,2	143,7	139,5	131,7	144,9
<b>C-2'</b>	127,5	128,9	129,1	130,0	129,8	129,1	128,3	130,7	130,9	128,3	129,6	124,7
<b>C-3'</b>	129,1	114,5	124,1	114,2	124,3	124,1	129,0	113,7	123,6	129,2	114,3	129,9
<b>C-4'</b>	130,6	161,1	148,6	160,5	148,5	148,6	129,9	160,4	148,2	129,7	160,2	148,5
<b>C-5'</b>	129,1	114,5	124,1	114,2	124,3	124,1	129,0	113,7	123,6	129,2	114,3	129,9
<b>C-6'</b>	127,5	128,9	129,1	130,0	129,8	129,1	128,3	130,7	130,9	128,3	129,6	124,7
<b>1-NCH<sub>3</sub></b>	-	-	-	37,3	37,3	37,4	-	-	-	39,1	39,0	39,2

### 3.3. Caracterização estrutural das 2-aryl-4-metoxiquinolinas

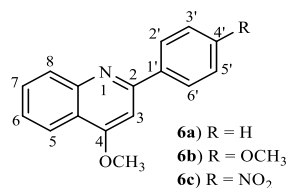
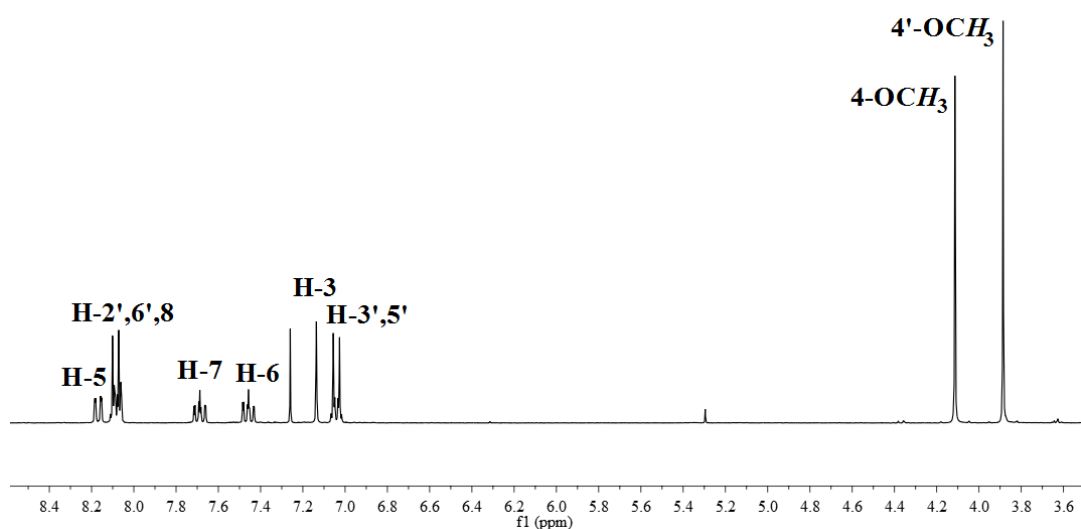


Figura 29. Estrutura e respectiva numeração das 2-aryl-4-metoxiquinolinas

Apesar das 2-aril-4-metoxiquinolinas **6** apresentarem espectros de RMN de  $^1\text{H}$  (exemplo apresentado na Figura 30) parecidos com os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das 2-aril-4-quinolonas **21**, há sinais característicos desta família de compostos, as quinolinas. Observa-se um singuleto a  $\delta$  3,89-4,12 ppm correspondente à ressonância dos prótons do grupo 4-metoxilo ( $4\text{-OCH}_3$ ) e o sinal correspondente ao próton H-3 encontra-se a desvios químicos superiores aos do próton H-3 das 2-aril-4-quinolonas **21**  $\delta$  7,14-7,18 ppm, ( $\Delta\delta \sim +0,72$  ppm) (Tabela 9). Também se verifica o desaparecimento do sinal na zona mais desprotegida do espectro correspondente ao próton 1-NH.

Os sinais dos prótons H-5 e H-8 surgem a elevados valores de frequência sob a forma de duplo duplete e duplete a  $\delta$  8,17-8,23 e 8,08-8,12 ppm, respetivamente. O próton H-5 é o mais desprotegido pela repulsão estérica da nuvem eletrónica do grupo metoxilo ( $4\text{-OCH}_3$ ) e o próton H-8 devido ao efeito do par de eletrões não compartilhados do átomo de nitrogénio (Tabela 9).



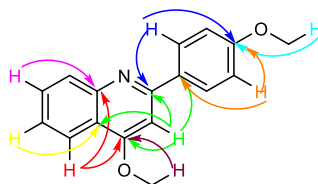
**Figura 30.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de 2-(4-metoxifenil)-4-metoxiquinolina **6b**

Mais uma vez os sinais atribuídos aos prótons do anel B dependem do padrão de substituição, já discutido anteriormente, no entanto os prótons H-2',6' apresentam desvios químicos superiores aos apresentados pelas estruturas anteriores (Tabela 9).

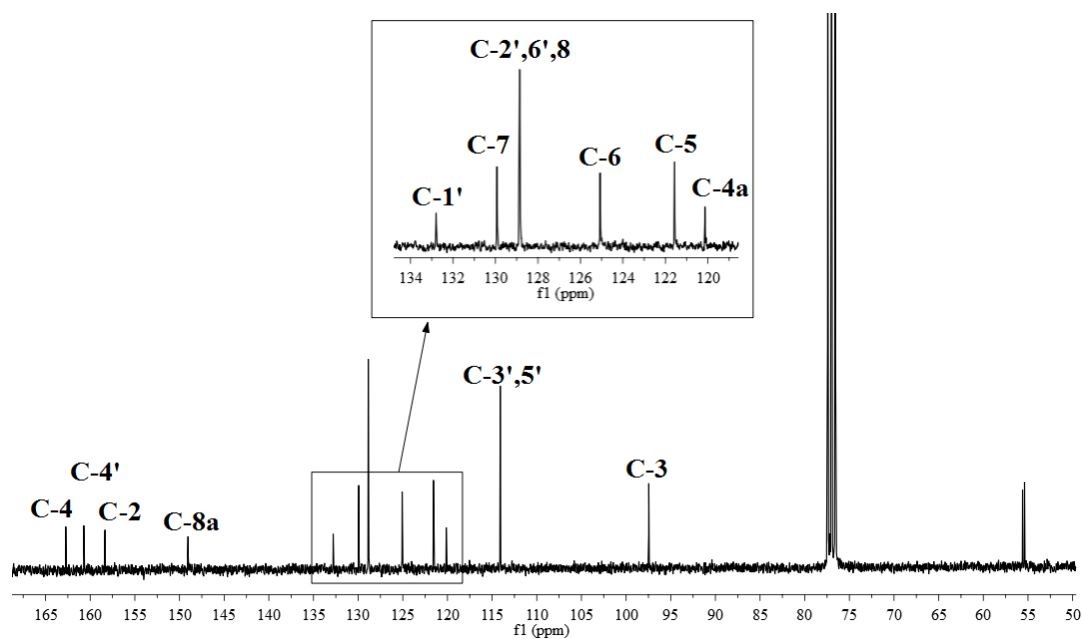
**Tabela 9.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS), constantes de acoplamento ( $J$ , Hz) e multiplicidade do RMN das  $^1\text{H}$  de 2-aryl-4-metoxiquinolinas **6**

	<b>6a</b>	<b>6b</b>	<b>6c</b>
<b>H-3</b> $\delta$ (ppm)	7,18	7,14	7,21
$J$ (Hz)			
multiplicidade	s	s	s
<b>H-5</b> $\delta$ (ppm)	8,20	8,17	8,23
$J$ (Hz)	1,3 e 8,0	1,2 e 8,4	1,2 e 8,3
multiplicidade	dd	dd	dd
<b>H-6</b> $\delta$ (ppm)	7,46-7,55	7,46	7,55
$J$ (Hz)		1,2; 7,2 e 8,4	1,2; 6,9 e 8,3
multiplicidade	m	ddd	ddd
<b>H-7</b> $\delta$ (ppm)	7,71	7,69	7,76
$J$ (Hz)	1,3; 7,0 e 8,0	1,2; 7,2 e 8,4	1,2; 6,9 e 8,3
multiplicidade	ddd	ddd	ddd
<b>H-8</b> $\delta$ (ppm)	8,10-8,12	8,08	8,12
$J$ (Hz)		8,4	8,3
multiplicidade	m	d	d
<b>H-2',6'</b> $\delta$ (ppm)	8,10-8,12	8,09	8,31
$J$ (Hz)		9,0	9,1
multiplicidade	m	d	d
<b>H-4'</b> $\delta$ (ppm)	7,46-7,55		
$J$ (Hz)		-	-
multiplicidade	m		
<b>H-3',5'</b> $\delta$ (ppm)	7,46-7,55	7,04	8,38
$J$ (Hz)		9,0	9,1
multiplicidade	m	d	d
<b>4-OCH<sub>3</sub></b> $\delta$ (ppm)	4,12	4,11	4,17
$J$ (Hz)			
multiplicidade	s	s	s

Mais uma vez os espectros bidimensionais HMBC e HSQC permitiram identificar os carbonos dos compostos discriminando os diretamente ligados aos prótons e os não protonados. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 2-aryl-4-metoxiquinolinas [2-(4-metoxifenil)-4-metoxiquinolinas **21** e o carbono C-4 que aparece a  $\delta$  162,7-162,8 ppm inferiores ao C-4 da 2-arylquinolin-4(1*H*)-onas **21** e o carbono C-3 a  $\delta$  97,5-98,0 ppm (Tabela 10). Pode ainda distinguir-se na zona alifática dos espectros destes compostos o sinal correspondente ao grupo 4'-metoxilo, 4'-OCH<sub>3</sub> ( $\delta$  55,4 ppm) no caso do composto **6b** e também o sinal correspondente ao grupo 4-metoxilo, 4-OCH<sub>3</sub> a  $\delta$  55,4-55,9 ppm. O espectro de HMBC permitiu identificar as conexões assinaladas na Figura 31, que confirmam os assinalamentos atribuídos aos carbonos e consequentemente a estrutura proposta.



**Figura 31.** Conetividades assinaladas no espectro de HMBC da 2-(4-metoxifenil)-4-metoxiquinolína **6b**



**Figura 32.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 4-metoxi-2-(4-metoxifenil)quinolína **6b**

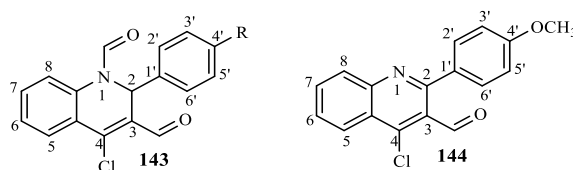
**Tabela 10.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 2-aril-4-metoxiquinolinas **6**

	<b>6a</b>	<b>6b</b>	<b>6c</b>
<b>C-2</b>	158,9	158,3	156,0
<b>C-3</b>	98,0	97,5	97,9
<b>C-4</b>	162,8	162,7	163,3
<b>C-4a</b>	120,3	120,1	120,7
<b>C-5</b>	121,6	121,6	121,8
<b>C-6</b>	125,4	125,1	126,3
<b>C-7</b>	130,9	129,9	130,5
<b>C-8</b>	129,2	129,0	129,4
<b>C-8a</b>	149,1	149,0	149,1
<b>C-1'</b>	140,3	132,8	146,1
<b>C-2',6'</b>	128,7	128,9	128,4
<b>C-4'</b>	129,1	160,7	148,3
<b>C-3',5'</b>	127,6	114,1	124,0
<b>4-OCH<sub>3</sub></b>	55,6	55,6	55,9

Os assinalamentos atribuídos aos carbonos C-2 e C-8a a  $\delta$  156,0-158,9 e 149,0-149,1 ppm, respetivamente, são superiores aos atribuídos aos mesmos carbonos das 2-aril-1-metil-

4-quinolonas **140** (Tabela 10, Tabela 8), uma vez que o anel C das 2-aryl-4-metoxiquinolinas **6** se encontra aromatizado. Por outro lado, o carbono C-4 surge a desvios químicos inferiores ( $\delta$  162,7-163,3 ppm) porque passamos a ter um substituinte metoxilo na posição 4 em vez de um grupo carbonílico.

### 3.4. Caracterização estrutural dos 2-aryl-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos e do 4-cloro-2-(4-metoxifenil)quinolina-3-carbaldeído

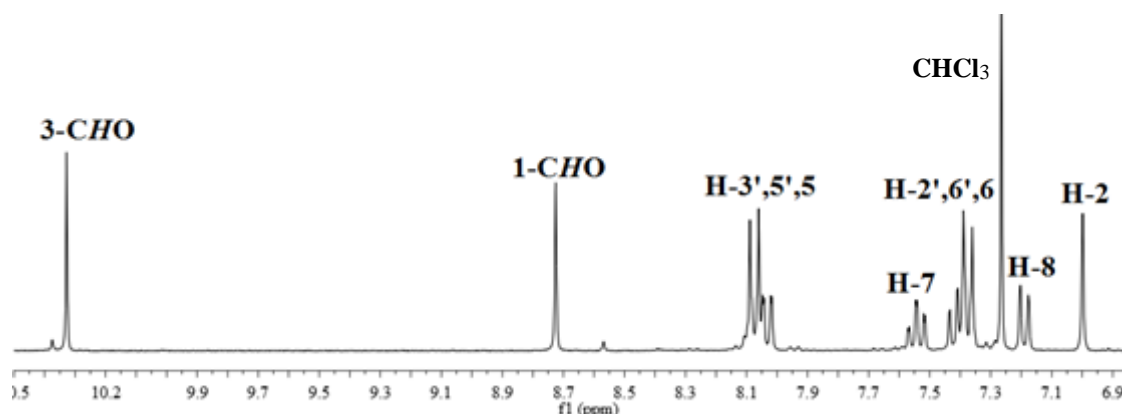


**Figura 33.** Estruturas e respetiva numeração dos 2-aryl-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos **143** e do 4-cloro-2-(4-metoxifenil)quinolina-3-carbaldeído **144**

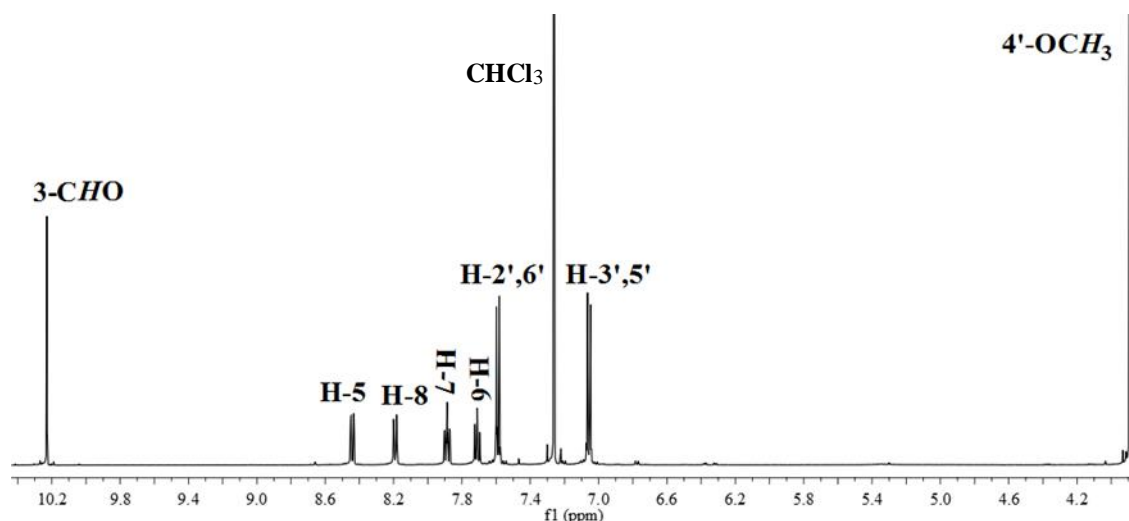
A análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  dos 2-aryl-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos **143** apresenta dois singletos na zona mais desprotegida do espectro correspondente a ressonância dos prótons dos dois grupos formilo 1-NCHO e 3-CHO a  $\delta$  8,69-8,72 e 10,30-10,33 ppm, respetivamente. Outro sinal característico deste espectro é o do próton H-2 que aparece como singuleto a  $\delta$  6,88-7,00 ppm (Figura 34).

No espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 4-cloro-2-(4-metoxifenil)quinolina-3-carbaldeído **144b** desaparece o singuleto correspondente ao grupo formilo da posição 1 e o singuleto correspondente ao próton H-2, aparecendo somente o sinal correspondendo ao próton do grupo formilo 3-CHO a  $\delta$  10,22 ppm (Figura 35).





**Figura 34.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 4-cloro-1,2-di-hidro-2-(4-nitrofenil)quinolina-1,3-dicarbaldeído **143c**



**Figura 35.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do 4-cloro-2-(4-metoxifenil)quinolina-3-carbaldeído **144b**

A zona aromática dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos 2-aril-4-cloro-1,2-dihidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos **143** e do 4-cloro-2-(4-metoxifenil)quinolina-3-carbaldeído **144b** apresentam algumas diferenças nomeadamente nos sinais dos protões H-5, H-7 e H-8. Os protões H-5 e H-7 são os mais desprotegidos no caso dos 2-aril-4-cloro-1,2-dihidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos **143** e os protões H-5 e H-8 são os mais desprotegidos no caso do 4-cloro-2-(4-metoxifenil)quinolina-3-carbaldeído **144b**. O protão H-5 sofre o efeito desprotetor devido à repulsão da nuvem eletrónica do átomo de cloro e o efeito mesomérico desprotetor do grupo formilo da posição 3 em ambos os compostos. O H-8 sofre o efeito desprotetor dos eletrões não compartilhados do átomo do nitrogénio no caso do composto **144b**, enquanto na estrutura **143** esse protão sofre o efeito desprotetor do grupo

formilo da posição 1 mas esse efeito não é tão pronunciado porque esse grupo não está no plano do próton H-8 (Tabela 11).

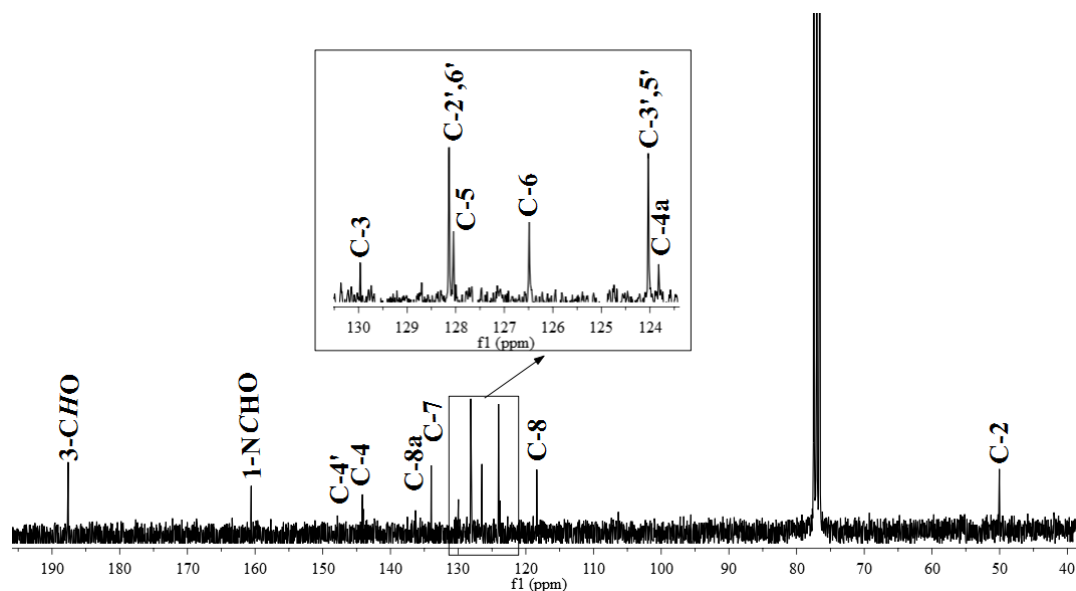
**Tabela 11.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS), constantes de acoplamento ( $J$ , Hz) e multiplicidade de RMN de  $^1\text{H}$  dos 2-aril-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos **143** e do 4-cloro-2-(4-metoxifenil)quinolina-3-carbaldeído **144b**

	<b>143a</b>	<b>143b</b>	<b>143c</b>	<b>144b</b>
<b>H-2</b> $\delta$ (ppm)	6,94	6,88	7,00	-
$J$ (Hz)				
multiplicidade	s	s	s	-
<b>H-5</b> $\delta$ (ppm)	8,00	8,00	8,03	8,44
$J$ (Hz)	7,8	7,8	7,9	5,1
multiplicidade	dlargo	dlargo	d	d
<b>H-6</b> $\delta$ (ppm)	7,36	7,36	7,42	7,71
$J$ (Hz)	7,6	7,7	7,6	4,2 e 5,1
multiplicidade	t	t	t	ddlargo
<b>H-7</b> $\delta$ (ppm)	7,49	7,48	7,54	7,89
$J$ (Hz)	7,6	7,7	7,6	4,2 e 5,1
multiplicidade	t	t	t	ddlargo
<b>H-8</b> $\delta$ (ppm)	7,09-7,20	7,11-7,15	7,19	8,19
$J$ (Hz)			7,9	5,1
multiplicidade	m	m	d	d
<b>H-2',6'</b> $\delta$ (ppm)	7,09-7,20	7,12	7,37	7,59
$J$ (Hz)		8,6	8,8	5,2
multiplicidade	m	d	d	d
<b>H-3',5'</b> $\delta$ (ppm)	7,09-7,20	6,72	8,07	7,06
$J$ (Hz)		8,6	8,8	5,2
multiplicidade	m	d	d	d
<b>H-4'</b> $\delta$ (ppm)	7,09-7,20	-	-	-
$J$ (Hz)				
multiplicidade	m			
<b>1-NCHO</b> $\delta$ (ppm)	8,70	8,69	8,72	-
$J$ (Hz)				
multiplicidade	s	s	s	-
<b>3-CHO</b> $\delta$ (ppm)	10,32	10,30	10,33	10,22
$J$ (Hz)				
multiplicidade	s	s	s	s

Os sinais característicos dos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos 2-aril-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos **143** são os carbonos que aparecem a desvios químicos elevados, correspondentes à ressonância dos carbonos dos grupos formilo 1-NCHO e 3-CHO a  $\delta$  160,5-160,6 e 187,6-187,8 ppm, respectivamente. Outro sinal característico é o carbono C-2 que surge na zona alifática a  $\delta$  50,2-50,6 ppm. Os restantes carbonos encontram-se na zona aromática, aparecendo outro sinal na zona alifática quando há o substituinte metoxilo na posição 4' (Figura 36).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 4-cloro-2-(4-metoxifenil)quinolina-3-carbaldeído **144b** não aparece o sinal correspondente ao grupo formilo da posição 1, surgindo somente

o carbono do grupo formilo 3-CHO a  $\delta$  190,6 ppm. O carbono da posição 2 aparece a desvios químicos mais elevados uma vez que deixa de estar protonado, a  $\delta$  159,1 ppm (Tabela 12).



**Figura 36.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do 4-cloro-1,2-di-hidro-2-(4-nitrofenil)quinolina-1,3-dicarbaldeído **143c**

**Tabela 12.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos 2-aryl-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeído **143** e do 4-cloro-2-(4-metoxifenil)quinolina-3-carbaldeído **144b**

	<b>143a</b>	<b>143b</b>	<b>143c</b>	<b>144b</b>
<b>C-2</b>	50,6	50,2	50,5	159,1
<b>C-3</b>	131,0	131,7	130,0	125,1
<b>C-4</b>	142,9	142,8	144,0	144,2
<b>C-4a</b>	136,8	127,4	123,8	125,9
<b>C-5</b>	127,7	127,6	128,0	125,4
<b>C-6</b>	126,0	126,0	126,5	128,1
<b>C-7</b>	133,4	133,4	134,0	132,5
<b>C-8</b>	118,4	118,4	118,4	129,8
<b>C-8a</b>	137,2	136,7	136,3	148,9
<b>C-1'</b>	133,2	129,5	144,1	130,4
<b>C-2',6'</b>	128,7	128,5	128,1	131,6
<b>C-3',5'</b>	127,1	114,0	124,0	114,3
<b>C-4'</b>	128,5	159,6	147,8	160,9
<b>1-NCHO</b>	160,6	160,5	160,6	-
<b>3-CHO</b>	187,8	187,8	187,6	190,6



# Capítulo 3.B

**Síntese e caracterização estrutural de 2-aril-3-estiril-4-quinolonas e 2-aril-4-cloro-3-estiril-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos**



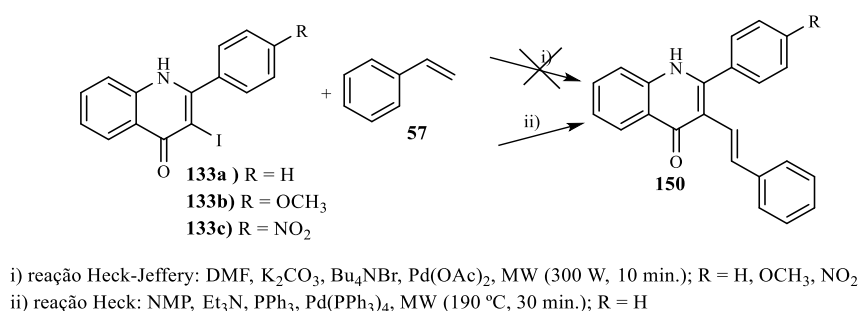
## 1. Objetivos

Utilizando os derivados das 2-aril-3-iodo-4-quinolonas **133**, das 2-aril-3-iodo-1-metil-4-quinolonas **142** e dos 2-aril-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos **143** obtidos no capítulo anterior preparar as (*E*)-2-aril-3-estiril-4-quinolonas via reação de Heck e os (*E*)/(*Z*)-2-aril-4-cloro-3-estiril-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos **145/146** via reação de Wittig.

## 2. Síntese

### 2.1. Síntese de 2-aril-3-estiril-4-quinolonas

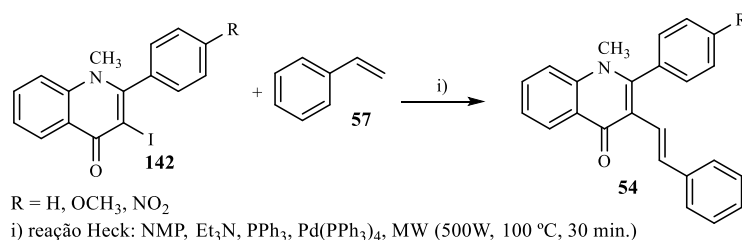
Continuando as rotas sintéticas idealizadas para este trabalho, o passo seguinte consistiu na transformação das 2-aril-3-iodo-4-quinolonas **133** em 2-aril-3-estiril-4-quinolonas **150** através da reação de Heck. Começou-se por usar as condições de Heck-Jeffery apresentadas na parte A desta tese (Esquema 49, **i**). No entanto, usando estas condições não se conseguiu obter os compostos pretendidos **150**, somente produtos de degradação. Utilizando outras condições reacionais, já descritas na tese de Almeida<sup>81</sup> obteve-se o composto pretendido **150a** com um rendimento de 10% e vestígios de reagente de partida. Mais uma vez se verificou extensa degradação (Esquema 49, **ii**).



**Esquema 49**

Sendo estes resultados não satisfatórios resolveu-se usar como reagentes de partida as 2-aril-3-iodo-1-metil-4-quinolonas **142**. Num reator de micro-ondas colocou-se a 2-aril-3-iodo-1-metil-4-quinolona **142** apropriada, o estireno, a trietilamina como base, a trifetilfosfina como ligando, o catalisador de paládio  $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$  e a NMP como solvente. A mistura reacional foi irradiada com micro-ondas usando um programa em que irradia-se o reator a uma potência de 500 W durante 1 minuto até atingir os 100 °C e depois mantém-

se essa temperatura durante 30 minutos em vaso aberto (Esquema 50). Nestas condições obtiveram-se os derivados pretendidos **54** em bons rendimentos ( $R=H$ , 85%,  $R=OCH_3$ , 57%,  $R=NO_2$ , 70%). Testaram-se outras condições mas os resultados foram sempre piores que os anteriores. Sob aquecimento clássico, utilizou-se mais tempo de reação (100 °C durante 6 horas) para obter a (*E*)-2-fenil-3-(2-fenilvinil)1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **54a** com rendimento de 75%. Pode-se constatar que o rendimento é da mesma ordem de grandeza de quando utiliza radiação com micro-ondas, contudo no aquecimento clássico o tempo de reação é muito superior.



Esquema 50

## 2.2. Síntese de (*E*)/(*Z*)-2-*aril*-4-cloro-3-estiril-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos

Outra rota sintética visando a introdução do grupo estirilo na posição 3 das quinolonas consistiu na reação de Wittig dos 2-*aril*-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos **143** com os sais de trifenilfosfônio comerciais **64**, para obter os (*E*)/(*Z*)-2-*aril*-4-cloro-3-estiril-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos **145/146** (Esquema 51).

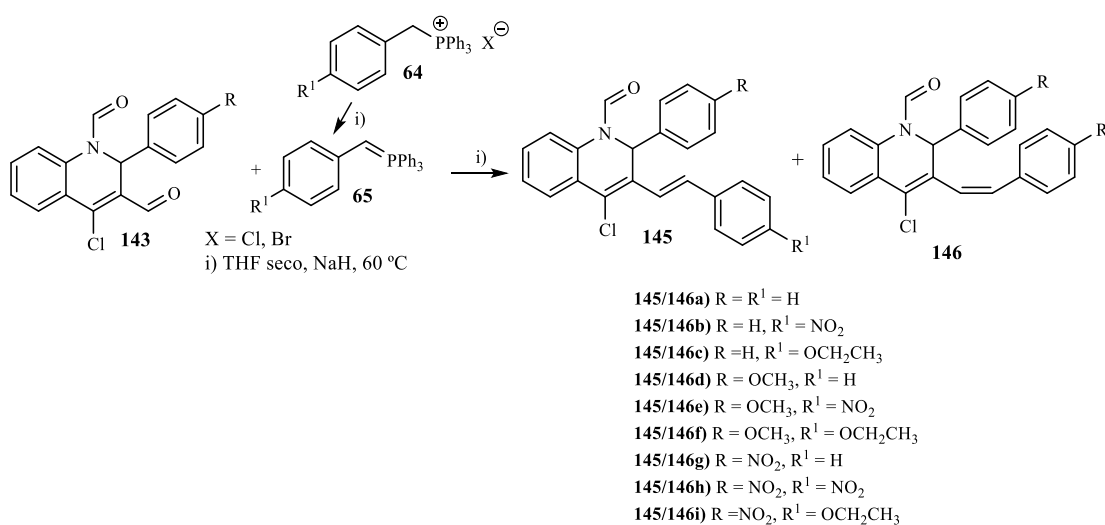
Inicialmente idealizou-se utilizar compostos similares ao 2-*aril*-4-cloroquinolina-3-carbaldeído **144**, como reagentes de partida na reação de Wittig, mas como somente surgiu o composto **144b** e como produto minoritário da reação de formilação, usaram-se os 2-*aril*-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos **143**.

Foram testadas várias condições de síntese (Tabela 13), mas em todos os casos obtiveram-se as misturas de isómeros *cis/trans* **145/146** (Esquema 51). O método de síntese consiste em adicionar ao sal de fosfônio adequado **64**, dissolvido em THF seco na hora, NaH (3 equiv) e dependendo do ileto a ser formado **65** a mistura fica sob agitação à temperatura de 60 °C durante 3-15 minutos (condições já discutidas na parte A desta tese). Depois adiciona-se o aldeído apropriado **143** e a reação continua até ao completo desaparecimento deste.



Não se observou ocorrência da reação no grupo formilo da posição 1, ocorrendo sempre no grupo formilo da posição 3, no entanto a mistura de isômeros é muito difícil de separar. Conseguiu-se somente caracterizar o derivado *trans*, e em alguns casos ainda aparecem no espectro sinais correspondentes ao isômero *cis*. Não foi possível isolar o isômero *cis*.

Com o objetivo de ver a influência de grupos sacadores e dadores de elétrons na reação de Wittig foram realizados as reações com três aldeídos contendo na posição 4' um grupo dador (OCH<sub>3</sub>) **143b**, um grupo sacador (NO<sub>2</sub>) **143c** de elétrons e como referência o aldeído sem substituinte **143a**.



**Esquema 51**

Também foram utilizados três sais de fosfônio, um deles com um grupo sacador de elétrons, brometo de 4-nitrobenziltripenilfosfônio **64b**, outro com um grupo dador de elétrons, brometo de 4-etoxibenziltripenilfosfônio **64c** e o não substituído **64a**.

Cada um dos aldeídos **143** reagiu em diferentes condições com os diferentes sais de fosfônio (Tabela 13). Os resultados são diferentes dos obtidos na reação dos 2-aryl-4-cloro-2H-cromeno-3-carbaldeídos e os sais de fosfônio, em que o isômero maioritário foi o *Z* (parte A desta tese). A presença do grupo carbonilo na posição 1 parece ter influência no isômero obtido como produto maioritário uma vez que os iletos são os mesmos.

Os resultados mostram que os sais **64a** e **64b** são mais fáceis de trabalhar obtendo-se melhores resultados (entradas 3, 4, 8, 11 e 15, Tabela 13). Por outro lado quando se usa o 4-cloro-2-(4-nitrofenil)1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeído **143c** como reagente de partida os resultados são piores levando a concluir que a presença do grupo sacador no anel B desfavorece a reação.

Por outro lado nas entradas 16 e 17 da Tabela 13 pode-se verificar que o isômero *Z* aparece como maioritário, contudo neste caso não se conseguiu obter um espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de nenhum dos isômeros puros, obtendo-se assim misturas diastereoméricas em todas as tentativas de purificação, o que pode levar a concluir que estes resultados podem ter erros associados.

**Tabela 13.** Condições reacionais utilizadas na síntese dos (*E*)/(*Z*)-2-aryl-4-cloro-3-estiril-1,2-dihidroquinolina-1-carbaldeídos **145/146**

Entrada	Aldeído	Sal de fósforo*	Condições	Isômero <i>E</i> 145 (trans)	Isômero <i>Z</i> 146 (cis)
1	143a	R = H	3 equiv base, 50 min, 50-60 °C	35%	26%
2		R = H	3 equiv base, 2 h, 50-60°C	40%	27%
3		R = H	3 equiv base, 2 h, 50-60°C	44%	28 %
4		R = NO <sub>2</sub>	3 equiv base, 3 h, 50-60 °C	40%	27 %
5		R = NO <sub>2</sub>	3 equiv base, 3 h, 50-60 °C	33%	19 %
6		R = OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3 equiv base, 1,5 h, 50-60 °C	35%	20%
7		R = OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3 equiv base, 46 min, 50-60 °C	17%	13%
8	143b	R = H	3 equiv base, 45 h, 50-60 °C	46%	31%
9		R = H	3 equiv base, 1:20 h, 50-60 °C	35%	29%
10		R = H	3 equiv base, 2:20 h, 50-60 °C	20	5%
11		R = NO <sub>2</sub>	3 equiv base, 3 h, 50-60 °C	43 %	17%
12		R = NO <sub>2</sub>	3 equiv base, 3 h, 50-60 °C	53%	30%
13		R = OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3 equiv base, 50-60 °C 40 min	27%	12%
14		R = H	3 equiv base, 58 min, 50-60 °C	18%	2%
15	143c	R = H	3 equiv base, 2:20 h, 50-60 °C	30%	26%
16		R = NO <sub>2</sub>	3 equiv base, 55 min, 50-60 °C	21%	
17		R = NO <sub>2</sub>	3 equiv base, 2 h, 50-60 °C	20%	
18		R = OCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	3 equiv base, 45 min, t.a.	24%	15%

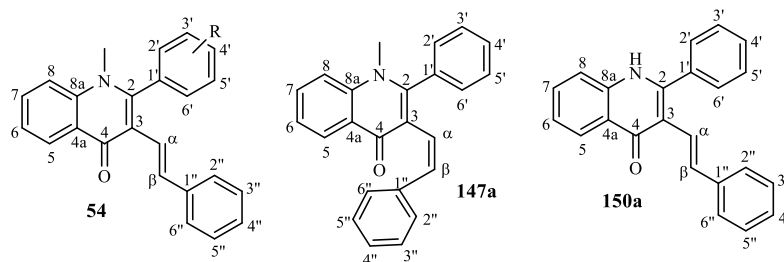
\*a- cloreto de benziltriphenilfosfônio, b-brometo de 4-nitrobenziltriphenilfosfônio e c-brometo de 4-etoxibenziltriphenilfosfônio

Devido aos problemas na purificação desta mistura de isômeros, bem como na aquisição dos espectros de RMN de modo a identificar nitidamente o espectro de cada isômero puro, resolveu-se fazer algumas experiências.

Entre elas fez-se a aquisição dos espectros de RMN imediatamente após purificação, manter um tubo protegido de luz durante uma semana e fazer outro tubo que é mantido à luz durante aproximadamente uma semana. Após essa semana à luz verifica-se a conversão do isômero *E* no *Z*, enquanto o tubo no escuro ocorre conversão, mas insignificante. Assim podemos concluir que é necessário ter muito cuidado no processo de purificação e no armazenamento dos (*E*)/(*Z*)-2-aryl-4-cloro-3-estiril-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos uma vez que ocorre a conversão do isômero *E* no isômero *Z* na presença de luz.

### 3. Caracterização estrutural

#### 3.1. Caracterização estrutural das (*E*)/(*Z*)-2-aryl-3-estiril-1-metil-4-quinolonas e (*E*)-2-fenil-3-(2-fenilvinil)quinolin-4(1*H*)-ona

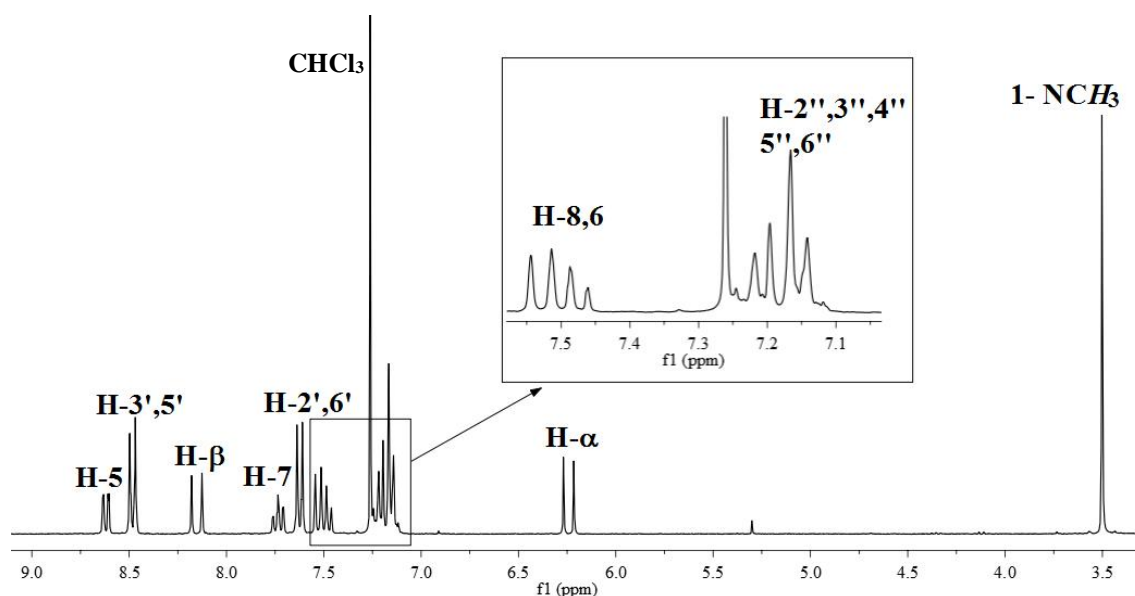


**Figura 37.** Estruturas e respetiva numeração das (*E*)/(*Z*)-2-aryl-3-(2-arylvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **54/147** e (*E*)-2-fenil-3-(2-fenilvinil)quinolin-4(1*H*)-ona **150a**

A síntese das (*E*)-2-aryl-3-estiril-1-metil-4-quinolonas **54** e das (*E*)-2-fenil-3-(2-fenilvinil)quinolin-4(1*H*)-ona **150a** foi discutida anteriormente, sendo obtidas como produtos na reação de Heck das 2-aryl-3-iodo-1-metil-4-quinolonas **142** e a 2-fenil-3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona **133a** com o estireno **57**, respetivamente. O composto **147a** ainda não foi discutido sendo apresentado no capítulo seguinte, porque surge como produto secundário na reação de eletrociclicização/oxidação da (*E*)-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona. Far-se-á a discussão de RMN nesta parte porque é estruturalmente semelhante e fica mais fácil de explicar/entender os desvios químicos de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$ .

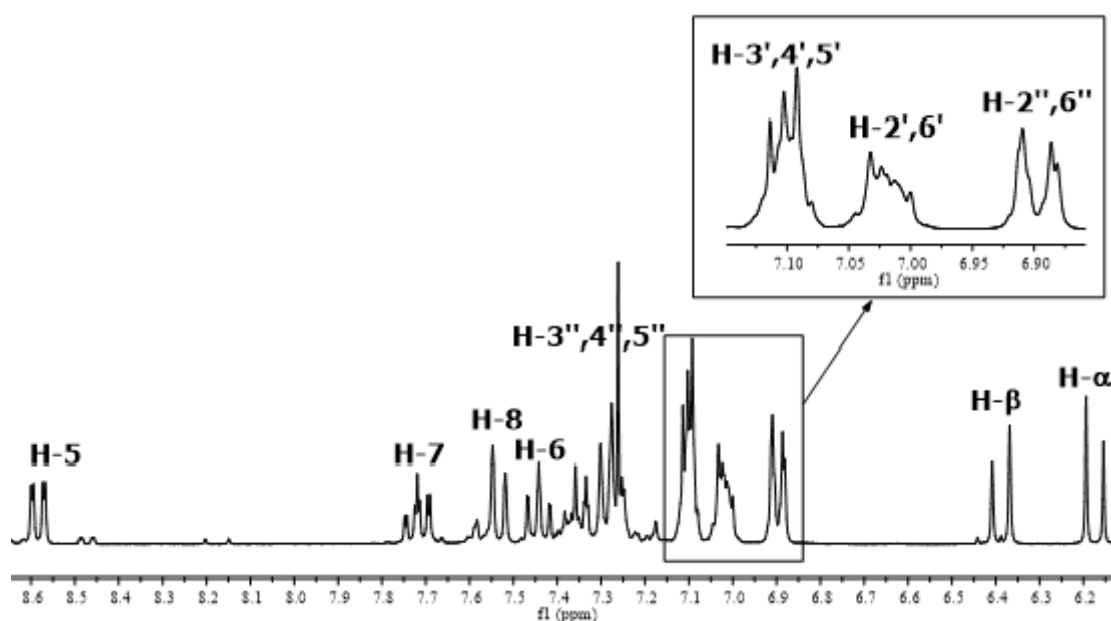
Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das (*E*)-2-aril-3-estiril-1-metil-4-quinolonas **54** são estruturalmente semelhantes aos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das (*E*)-3-estirilflavonas, discutidas na parte A. Uma das principais características do espectro das (*E*)-2-aril-3-estiril-1-metil-4-quinolonas **54** é o singuleto na zona alifática correspondente ao grupo metilo 1- $\text{NCH}_3$  a  $\delta$  3,44-3,53 ppm, pois sofre efeito indutivo desprotetor do átomo de nitrogénio ao qual está ligado (exemplo apresentado na Figura 38).

Outro sinal característico das (*E*)/(*Z*)-2-aril-3-estiril-1-metil-4-quinolonas **54/147** são os dupletos correspondentes aos prótons vinílicos H- $\alpha$  e H- $\beta$  que aparecem com constantes de acoplamento típicas da configuração *trans* ( $J \sim 16$  Hz) ou *cis* ( $J \sim 12$  Hz). Nas (*E*)-2-aril-3-estiril-1-metil-4-quinolonas **54** o próton H- $\alpha$ ,  $\delta$  6,23-6,41 ppm, aparece a desvios químicos inferiores ao H- $\beta$ ,  $\delta$  8,15-8,22 ppm, com constantes de acoplamento típicos da configuração *trans*. A orientação espacial da molécula faz com que o próton H- $\beta$  sofra o efeito anisotrópico desprotetor do carbonilo da posição 4 (Tabela 14).



**Figura 38.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metil-2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona **54c**

Na (*Z*)-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **147a** o próton H- $\alpha$ ,  $\delta$  6,17 ppm, aparece a desvios químicos ligeiramente inferiores ao H- $\beta$ ,  $\delta$  6,39 ppm, com uma constante de acoplamento típica da configuração *cis* (Figura 39).



**Figura 39** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (Z)-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona **147a**

Os outros sinais das (E)/(Z)-2-aryl-3-estiril-1-metil-4-quinolonas **54/147** aparecem na zona de frequência típicos de prótons aromáticos.

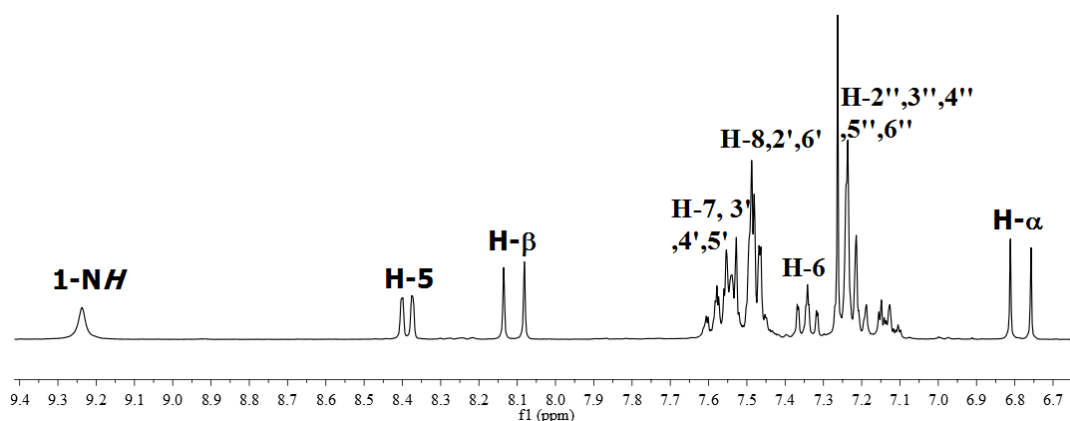
No anel A podem-se identificar os prótons H-5 e H-7 como sendo os mais desprotegidos sob a forma de dupletos ou duplos dupletos a  $\delta$  8,58-8,63 ppm e duplos dupletos de dupletos ou duplo tripletos a  $\delta$  7,67-7,72 ppm, respetivamente. Ambos sofrem o efeito mesomérico desprotetor e o H-5 sofre também o efeito anisotrópico desprotetor do grupo carbonilo da posição 4. Os prótons H-6 e H-8 são os mais protegidos aparecendo sob a forma de tripletos ou duplos dupletos de dupletos a  $\delta$  7,44-7,49 ppm e dupletos a  $\delta$  7,50-7,54 ppm (Tabela 14).

Os prótons H-2',6' e H-3',5' do anel B aparecem como dupletos quando este é *para* substituído ou como multipletos quando o anel não apresenta substituintes (Tabela 14). A presença de substituintes metoxilo na posição 4' possui efeito mesomérico protetor nos prótons *orto* (H-3',5') [ $\Delta\delta \sim -0,40$ ] por outro lado os substituintes nitro na posição 4' tem o efeito mesomérico desprotetor nos prótons H-3',5' [ $\Delta\delta \sim +0,28$ ].

**Tabela 14.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS), constantes de acoplamento ( $J$ , Hz) e multiplicidade de RMN de  $^1\text{H}$  das ( $E$ )/( $Z$ )-2-aril-3-estiril-1-metil-4-quinolonas **54/147a** e da ( $E$ )-2-fenil-3-(2-fenilvinil)quinolin-4( $1H$ )-ona **150a**

	<b>54a</b>	<b>54b</b>	<b>54c</b>	<b>147a</b>	<b>150a</b>
<b>1-NH</b> $\delta$ (ppm)					9,23
$J$ (Hz)	-	-	-	-	
multiplicidade					s
<b>1-NCH<sub>3</sub></b> $\delta$ (ppm)	3,53	3,52	3,49	3,44	
$J$ (Hz)					-
multiplicidade	s	s	s	s	
<b>H-5</b> $\delta$ (ppm)	8,63	8,61	8,60	8,58	8,39
$J$ (Hz)	8,0	1,2 e 8,4	8,1	1,3 e 8,0	8,1
multiplicidade	d	dd	d	dd	d
<b>H-6</b> $\delta$ (ppm)	7,46	7,44	7,49	7,44	7,34
$J$ (Hz)	1,0; 7,0 e 8,0	7,3	7,5	7,6	7,0 e 8,1
multiplicidade	ddd	t	t	t	ddlargo
<b>H-7</b> $\delta$ (ppm)	7,70	7,67	7,72	7,72	7,52-7,61
$J$ (Hz)	7,0 e 8,0	1,2; 7,3 e 8,4	7,5	1,3; 7,0 e 8,0	
multiplicidade	dt	ddd	t	ddd	m
<b>H-8</b> $\delta$ (ppm)	7,54	7,51	7,50	7,53	7,46-7,49
$J$ (Hz)	8,0	8,4	8,1	8,0	
multiplicidade	d	d	d	d	m
<b>H-2',6'</b> $\delta$ (ppm)	7,35-7,37	7,26	7,62	7,00-7,03	7,46-7,49
$J$ (Hz)		8,7	8,6		
multiplicidade	m	d	d	m	m
<b>H-4'</b> $\delta$ (ppm)	7,50-7,60			7,08-7,11	7,52-7,61
$J$ (Hz)		-	-		
multiplicidade	m			m	m
<b>H-3',5'</b> $\delta$ (ppm)	7,50-7,60	7,08	8,47	7,08-7,11	7,52-7,61
$J$ (Hz)		8,7	8,6		
multiplicidade	m	d	d	m	m
<b>H-<math>\alpha</math></b> $\delta$ (ppm)	6,41	6,47	6,23	6,17	6,78
$J$ (Hz)	16,1	16,1	16,0	12,1	16,2
multiplicidade	d	d	d	d	d
<b>H-<math>\beta</math></b> $\delta$ (ppm)	8,17	8,22	8,15	6,39	8,11
$J$ (Hz)	16,1	16,1	16,0	12,1	16,2
multiplicidade	d	d	d	d	d
<b>H-2'',6''</b> $\delta$ (ppm)	7,16-7,20	7,21-7,26	7,13-7,24	6,88-6,91	7,10-7,24
$J$ (Hz)					
multiplicidade	m	m	m	m	m
<b>H-4''</b> $\delta$ (ppm)	7,11-7,12	7,12-7,14	7,13-7,24	7,24-7,38	7,10-7,24
$J$ (Hz)					
multiplicidade	m	m	m	m	m
<b>H-3'',5''</b> $\delta$ (ppm)	7,16-7,20	7,21-7,26	7,13-7,24	7,24-7,38	7,10-7,24
$J$ (Hz)					
multiplicidade	m	m	m	m	m

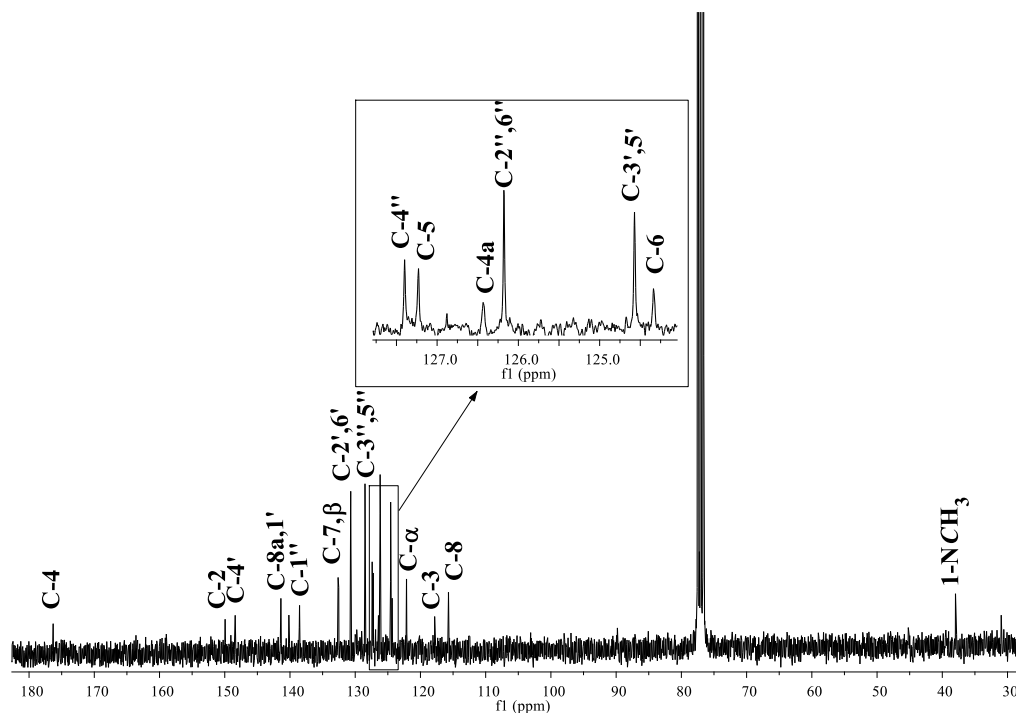
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da ( $E$ )-2-fenil-3-(2-fenilvinil)quinolin-4( $1H$ )-ona **150a** (Figura 40) apresenta sinais idênticos aos encontrados nas ( $Z$ )/( $E$ )-2-aril-3-estiril-1-metil-4-quinolonas (Tabela 14). O sinal que diferencia este composto é o singuleto que aparece na zona mais desprotegida do espectro correspondendo ao próton  $NH$  a  $\delta$  9,23 ppm.



**Figura 40.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (*E*)-2-fenil-3-(2-fenilvinil)quinolin-4(1*H*)-ona **150a**

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das (*E*)/(*Z*)-2-aryl-3-estiril-1-metil-4-quinolonas **54/147** (exemplo apresentado na Figura 41) são muito parecidos. Os sinais característicos destes espectros são o sinal na zona mais desprotegida do espectro correspondente à ressonância do carbono do grupo carbonilo C-4, a  $\delta$  176,4-177,2 ppm, e o sinal na zona mais protegida a  $\delta$  37,6-37,9 ppm, correspondente ao carbono do grupo metilo 1-NCH<sub>3</sub> (Tabela 15). Os outros sinais aparecem na zona aromática, sendo possível identificá-los recorrendo aos espectros bidimensionais de HSQC ( $^1J_{\text{H/C}}$ ) possibilitando a identificação dos carbonos protonados e do HMBC ( $^3J_{\text{H/C}}$ ) permitindo identificar os carbonos não protonados.

A (*Z*)-2-fenil-3-(2-fenilvinil)quinolin-4(1*H*)ona **150** apresenta um espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  semelhante ao apresentado na Figura 41, contudo neste caso desaparece o sinal correspondente ao carbono da posição 1 uma vez que o nitrogénio encontra-se protonado.



**Figura 41.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metil-2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona **54c**

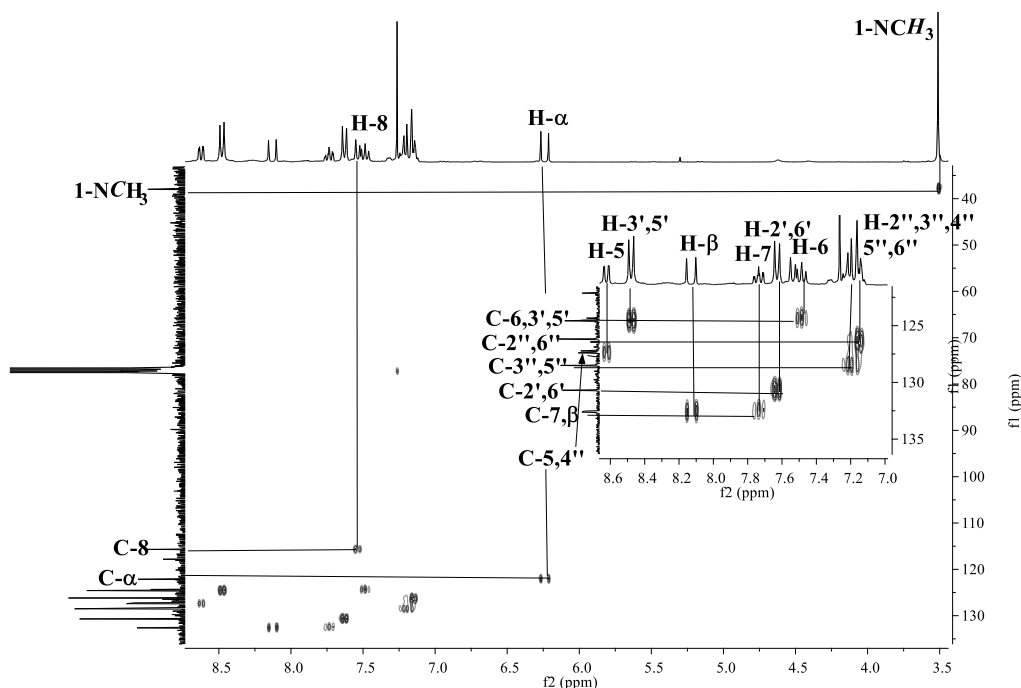
**Tabela 15.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  das (*E*)/(*Z*)-2-aryl-3-estiril-1-metil-4-quinolonas **54/147a** e da (*E*)-2-fenil-3-(2-fenilvinil)quinolin-4(1*H*)-ona **150a**

	<b>54a</b>	<b>54b</b>	<b>54c</b>	<b>147a</b>	<b>150a</b>
<b>C-2</b>	152,9	153,1	149,8	151,4	149,2
<b>C-3</b>	117,8	118,0	117,7	119,9	116,0
<b>C-4</b>	177,2	176,6	176,4	176,4	177,6
<b>C-4a</b>	128,3	127,06	126,5	125,8	125,3
<b>C-5</b>	127,1	127,13	127,2	127,4	126,6
<b>C-6</b>	123,7	123,7	124,2	123,5	123,9
<b>C-7</b>	131,8	131,9	132,43	132,2	131,8
<b>C-8</b>	115,6	115,8	115,6	115,8	117,3
<b>C-8a</b>	140,0	140,1	140,1	141,3	138,1
<b>C-1'</b>	134,8	126,51	141,4	137,8	135,1
<b>C-2',6'</b>	129,1	130,5	130,6	128,6	128,9
<b>C-4'</b>	129,4	160,1	148,3	128,8	130,0
<b>C-3',5'</b>	128,9	114,5	124,5	127,8	129,2
<b>C-α</b>	123,5	123,9	122,2	124,7	122,5
<b>C-β</b>	130,7	130,7	132,4	132,7	131,4
<b>C-1''</b>	139,0	139,3	138,5	134,9	139,1
<b>C-2'',6''</b>	128,1	126,1	126,1	128,4	128,4
<b>C-4''</b>	126,4	126,54	127,3	126,7	126,8
<b>C-3'',5''</b>	125,9	128,3	128,5	128,5	126,2
<b>1-NCH<sub>3</sub></b>	37,6	37,8	37,9	37,4	-

Os carbonos diretamente ligados aos prótons foram identificados através do espectro de HSQC (Figura 42), permitindo assinalar os carbonos do anel A. Os carbonos C-5 e C-7



são mais desprotegidos que os carbonos C-6 e C-8 devido ao efeito mesomérico desprotetor do grupo carbonilo da posição 4 (Tabela 15).

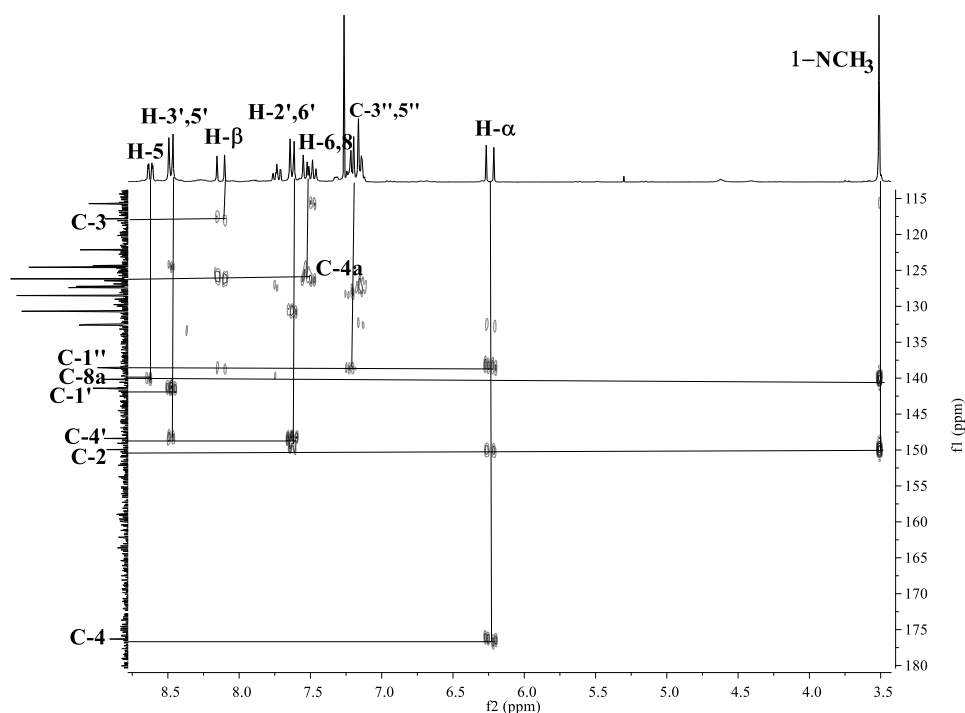


**Figura 42.** Espectro de HSQC da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metil-2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona **54c**

Os carbonos do anel B dependem do padrão de substituição na posição *para* e são sinais de maior intensidade.

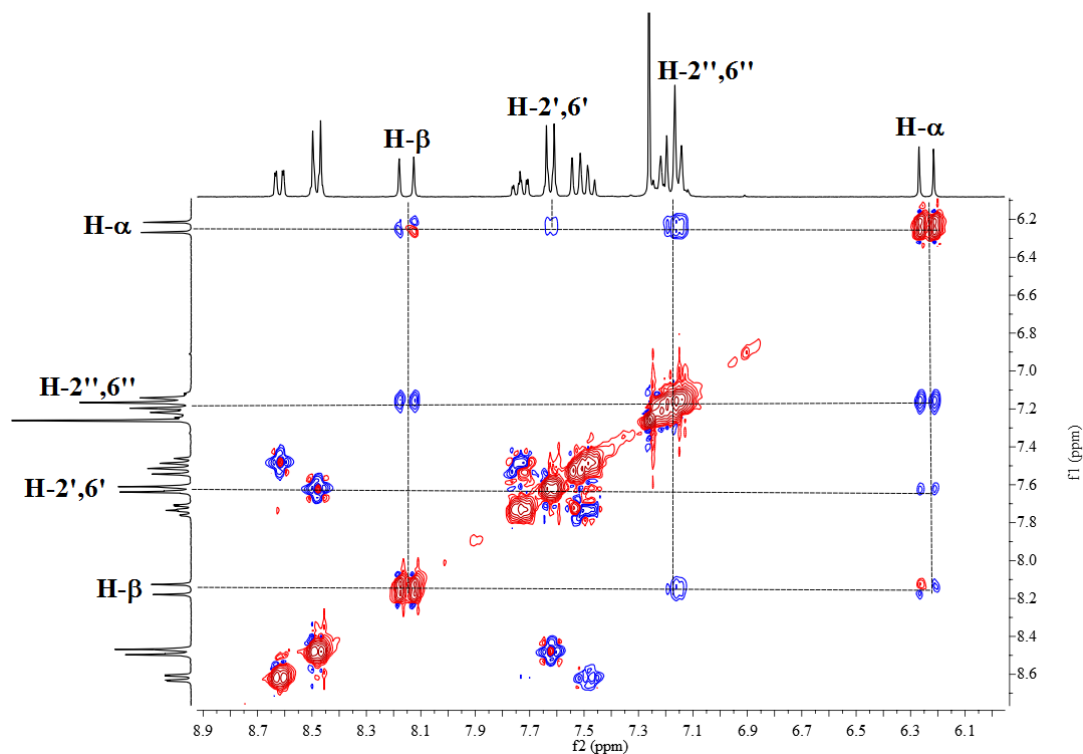
O espectro de HMBC (Figura 43) permitiu identificar as conexões entre os prótons e os carbonos a duas ou três ligações de distância, como por exemplo:

- O próton H-α estabelece conexões com os carbonos C-1'', C-2 e C-4 a  $\delta$  138,5; 149,8 e 176,4 ppm, respectivamente;
- O próton 1-NCH<sub>3</sub> permite identificar os carbonos C-8a e C-2 a  $\delta$  140,1 ppm e 149,2 ppm;
- Os prótons H-2',6' e H-3',5' permitiram identificar os carbonos C-4' e C-1' a  $\delta$  148,3 e 141,4 ppm, respectivamente;
- O próton H-β permitiu identificar o carbono C-3 a  $\delta$  117,7 ppm;
- Os prótons H-6 e H-8 permitiram identificar o carbono C-4a a  $\delta$  126,5 ppm.



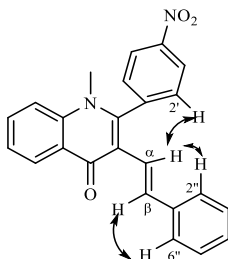
**Figura 43.** Espectro de HMBC da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metil-2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona **54c**

O espectro de NOESY da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metil-2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona (Figura 44) permitiu identificar a conformação espacial da molécula.



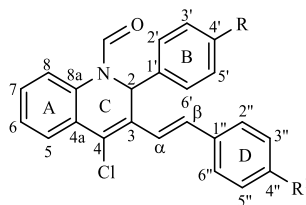
**Figura 44.** Expansão do espectro NOESY da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metil-2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona **54c**

Como se pode observar existe uma correlação espacial entre os prótons H- $\alpha$  e H-2',6' e H-2'',6'', e entre o H- $\beta$  e H-2'',6'', assim sendo podemos concluir que a molécula apresenta a conformação *s-cis* apresentada na Figura 45.



**Figura 45.** Efeitos NOE observados no espectro NOESY da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metil-2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona **54c**

### 3.2. Caracterização estrutural de (*E*)-2-aryl-4-cloro-3-estiril-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos



**Figura 46.** Estrutura dos (*E*)-2-aryl-4-cloro-3-estiril-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos **145** e respetiva numeração

As principais características dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  dos (*E*)-2-aryl-4-cloro-3-estiril-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos [é apresentado o espectro da 4-cloro-3-(2-fenilvinil)-1,2-di-hidro-2-(4-nitrofenil)quinolina-1-carbaldeído **145g** como exemplo, Figura 47] são o singuleto que aparece na zona aromática correspondente ao próton H-2, a  $\delta$  6,90-7,04 ppm, o singuleto que aparece na zona mais desprotegida do espectro correspondente ao próton do grupo carbonilo da posição 1-NCHO, a  $\delta$  8,66-8,72 ppm, e os sinais dos dois prótons vinílicos, H- $\alpha$  e H- $\beta$  que aparecem como dupletos com constantes de acoplamento típicos de configuração *trans* ( $J \sim 16$  Hz). Neste caso o H- $\alpha$  aparece a desvios químicos superiores ao H- $\beta$ .

Verifica-se mais uma vez que o próton H-5 é o mais desprotegido uma vez que sofre o efeito de repulsão da nuvem eletrónica do átomo de cloro, enquanto o próton H-8 é o mais protegido devido provavelmente à orientação do grupo formilo apresentado na Figura 53. Ambos os prótons H-5 e H-8 aparecem como multipletos a  $\delta$  7,79-7,90 e 7,01-7,09 ppm, respetivamente.

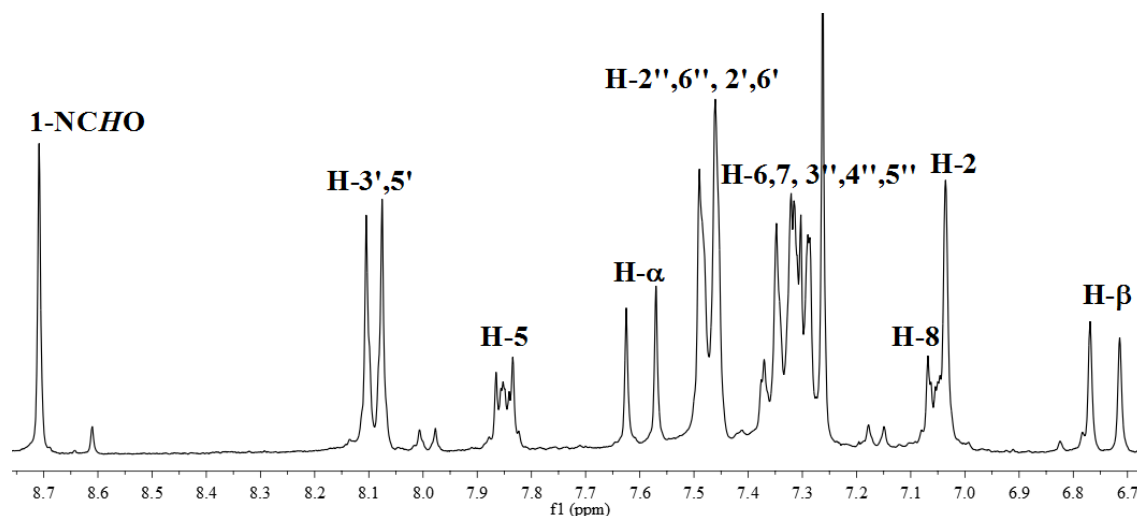
**Tabela 16.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS), constantes de acoplamento ( $J$ , Hz) e multiplicidade de RMN de  $^1\text{H}$  dos (*E*)-2-*aryl*-4-cloro-3-estiril-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos **145**

	<b>145a</b>	<b>145b</b>	<b>145d</b>	<b>145e</b>	<b>145f</b>	<b>145g</b>	<b>145h</b>	<b>145i</b>
H-2 $\delta$ (ppm)	6,97	6,96	6,91	6,90	6,89	7,04	7,03	7,01
$J$ (Hz)								
multiplicidade	s	s	s	s	s	s	s	s
1-NCHO $\delta$ (ppm)	8,68	8,67	8,67	8,67	8,66	8,71	8,72	8,70
$J$ (Hz)								
multiplicidade	s	s	s	s	s	s	s	s
H-5 $\delta$ (ppm)	7,81-7,84	7,85-7,88	7,80-7,84	7,84-7,88	7,79-7,82	7,83-7,87	7,87-7,90	7,81-7,84
$J$ (Hz)								
multiplicidade	m	s	m	m	m	m	m	m
H-6 $\delta$ (ppm)	7,20-7,35	7,23-7,32	7,33	7,29-7,32	7,23-7,26	7,29-7,38	7,33-7,36	7,27-7,31
$J$ (Hz)			7,3					
multiplicidade	m	m	dt	m	m	m	m	m
H-7 $\delta$ (ppm)	7,20-7,35	7,22-7,23	7,33	7,29-7,32	7,23-7,26	7,29-7,38	7,33-7,36	7,27-7,31
$J$ (Hz)			7,3					
multiplicidade	m	m	dt	m	m	m	m	m
H-8 $\delta$ (ppm)	7,02-7,05	7,04-7,07	7,01-7,04	7,04-7,07	7,02-7,03	7,04-7,07	7,06-7,09	7,03-7,06
$J$ (Hz)								
multiplicidade	m	m	m	m	m	m	m	m
H- $\alpha$ $\delta$ (ppm)	7,57	7,71	7,54	7,69	7,40	7,60	7,74	7,47
$J$ (Hz)	16,4	16,4	16,4	16,1	16,2	16,4	16,4	16,4
multiplicidade	d	d	d	d	d	d	d	d
H- $\beta$ $\delta$ (ppm)	6,80	6,81	6,79	6,80	6,74	6,74	6,74	6,69
$J$ (Hz)	16,4	16,4	16,4	16,1	16,2	16,4	16,4	16,4
multiplicidade	d	d	d	d	d	d	d	d
H -2',6' $\delta$ (ppm)	7,46-	7,23-7,32	7,21	7,20	7,20	7,46-7,49	7,60	7,47
$J$ (Hz)			8,8	8,7	8,8		8,7	8,7
multiplicidade	m	m	d	d	d	m	d	d
H-3',5' $\delta$ (ppm)	7,20-7,35	7,23-7,32	6,74	6,76	6,85	8,09	8,12	8,08
$J$ (Hz)			8,8	8,7	8,8	8,8	8,7	8,7
multiplicidade	m	m	d	d	d	d	d	d
H-4' $\delta$ (ppm)	7,20-7,35	7,23-7,32						
$J$ (Hz)			-	-	-	-	-	-
multiplicidade	m	m						
H-2'',6'' $\delta$ (ppm)	7,20-7,35	7,59	7,45-7,48	7,58	7,39	7,46-7,49	7,47	7,40
$J$ (Hz)		8,8		8,7	8,8		8,7	8,7
multiplicidade	m	d	m	d	d	m	d	d
H-3'',5'' $\delta$ (ppm)	7,20-7,35	8,19	7,22-7,28	8,18	6,73	7,29-7,38	8,21	6,86
$J$ (Hz)		8,8		8,7	8,8		8,7	8,7
multiplicidade	m	d	m	d	d	m	d	d
H-4'' $\delta$ (ppm)	7,20-7,35		7,22-7,28			7,29-7,38		
$J$ (Hz)		-		-	-		-	-
multiplicidade	m		m			m		

Os prótons H-6 e H-7 aparecem juntos como multipletos ou duplos tripletos a  $\delta$  7,23-7,38 ppm (Tabela 16).

Os sinais dos anéis B e D dependem do padrão de substituição na posição *para* do anel. A presença de grupos dadores de elétrons como metoxilo e etoxilo tem o efeito mesomérico protetor principalmente nas posições *orto* H-3',5' ou H-3'',5'' ( $\Delta\delta \sim -0,50$  ppm),

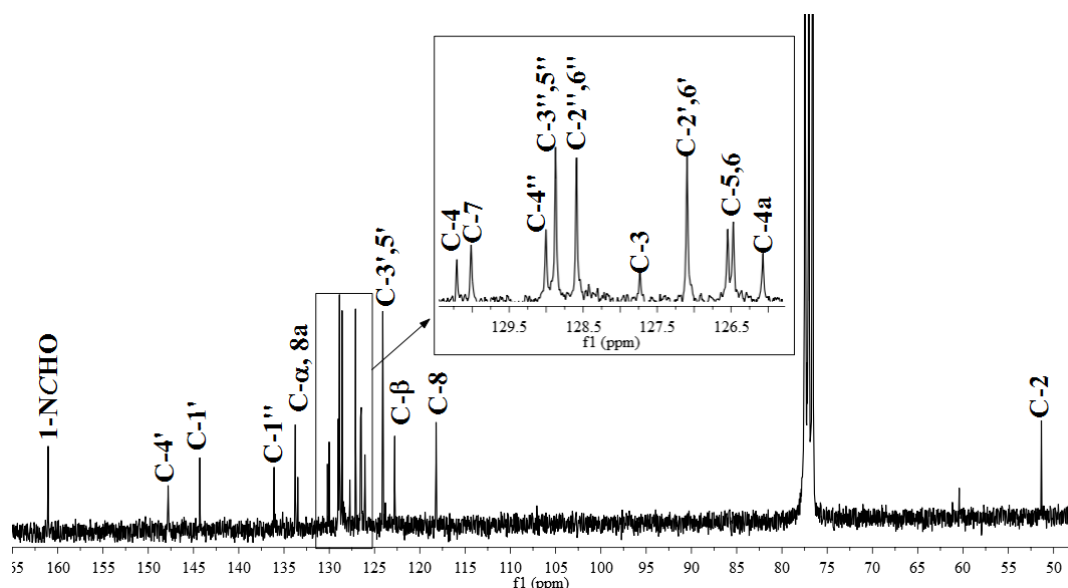
enquanto o grupo sacador de elétrons como o nitro tem o efeito mesomérico desprotetor, principalmente nas posições *orto* H-3',5' ou H-3'',5'' ( $\delta \sim +1$  ppm) (Tabela 16).



**Figura 47.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do (*E*)-4-cloro-3-(2-fenilvinil)-1,2-di-hidro-2-(4-nitrofenil)quinolina-1-carbaldeído **145g**

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos (*E*)-2-aril-4-cloro-3-estiril-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos **145** (um exemplo apresentado na Figura 48) apresentam alguns sinais característicos, como sejam o sinal na zona mais protegida do espectro correspondente ao carbono C-2, a  $\delta$  51,2-52,2 ppm, e o sinal na zona mais desprotegida do espectro correspondente à ressonância do grupo formilo da posição 1, a  $\delta$  160,9-161,1 ppm. Verifica-se também que já não surgem os sinais com desvios químicos característicos do grupo carbonílico da posição 4.

A identificação de todos os carbonos dos (*E*)-2-aril-4-cloro-3-estiril-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos **145** só foi possível recorrendo aos espectros bidimensionais de HSQC ( $^1J_{\text{H/C}}$ ) possibilitando a identificação dos carbonos protonados e do HMBC ( $^3J_{\text{H/C}}$ ) permitindo identificar os carbonos não protonados (Tabela 17).



**Figura 48.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do (*E*)-4-cloro-3-(2-fenilvinil)-1,2-di-hidro-2-(4-nitrofenil)quinolina-1-carbaldeído **145g**

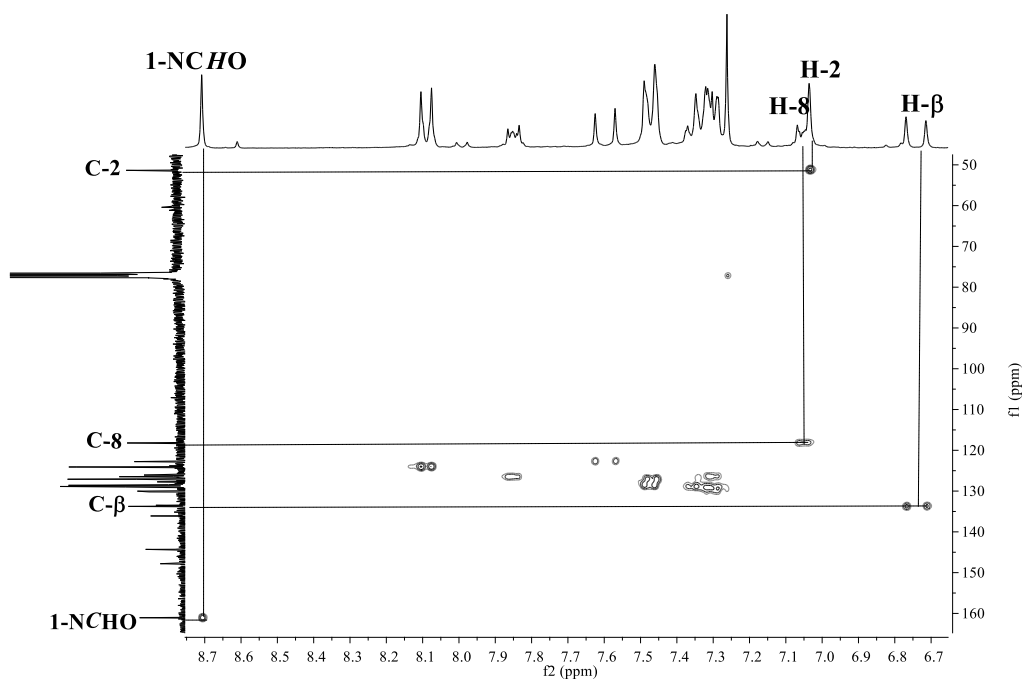
**Tabela 17.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  dos (*E*)-2-aryl-4-cloro-3-estiril-1,2-di-hidroquinolina-1-dicarbaldeídos **145**

	<b>145a</b>	<b>145b</b>	<b>145d</b>	<b>145e</b>	<b>145f</b>	<b>145g</b>	<b>145h</b>	<b>145i</b>
<b>C-2</b>	52,2	52,1	51,9	51,8	51,8	51,2	51,2	51,3
<b>C-3</b>	127,0	127,3	126,8	129,6	131,9	127,7	130,0	130,5
<b>C-4</b>	134,1	129,1	131,5	130,8	133,9	133,5	133,7	133,5
<b>C-4a</b>	126,5	125,9	126,5	126,0	126,6	126,1	126,6	126,2
<b>C-5</b>	126,0	126,2	126,2	126,1	125,9	126,5	126,4	126,3
<b>C-6</b>	126,2	126,7	125,9	126,6	126,0	126,54	126,3	126,4
<b>C-7</b>	129,6	130,4	129,4	130,4	129,2	130,0	130,7	129,7
<b>C-8</b>	118,2	118,3	118,2	118,3	118,1	118,2	117,9	118,2
<b>C-8a</b>	137,2	134,3	134,0	134,3	133,2	130,2	133,8	133,7
<b>C-1'</b>	131,4	136,8	129,5	128,9	129,5	144,3	143,8	144,4
<b>C-2',6'</b>	127,1	127,4	128,7	127,4	128,8	127,1	127,5	128,6
<b>C-4'</b>	128,3	128,6	159,4	159,6	159,3	147,8	147,5	147,7
<b>C-3',5'</b>	128,8	128,7	127,0	114,2	114,7	124,1	124,2	124,1
<b>C-α</b>	123,1	127,2	123,0	127,2	120,8	122,8	126,9	120,5
<b>C-β</b>	133,6	130,7	133,5	130,6	133,2	133,7	131,0	133,3
<b>C-1''</b>	136,5	142,9	136,6	143,0	125,6	136,1	142,2	128,7
<b>C-2'',6''</b>	127,5	127,4	128,8	128,7	128,4	128,6	128,5	128,5
<b>C-4''</b>	128,6	147,2	128,6	147,2	159,5	129,0	147,3	159,8
<b>C-3'',5''</b>	128,8	124,1	127,0	124,1	114,0	128,9	124,4	114,8
<b>1-NCHO</b>	161,0	161,0	160,9	160,9	161,0	161,0	161,0	161,1

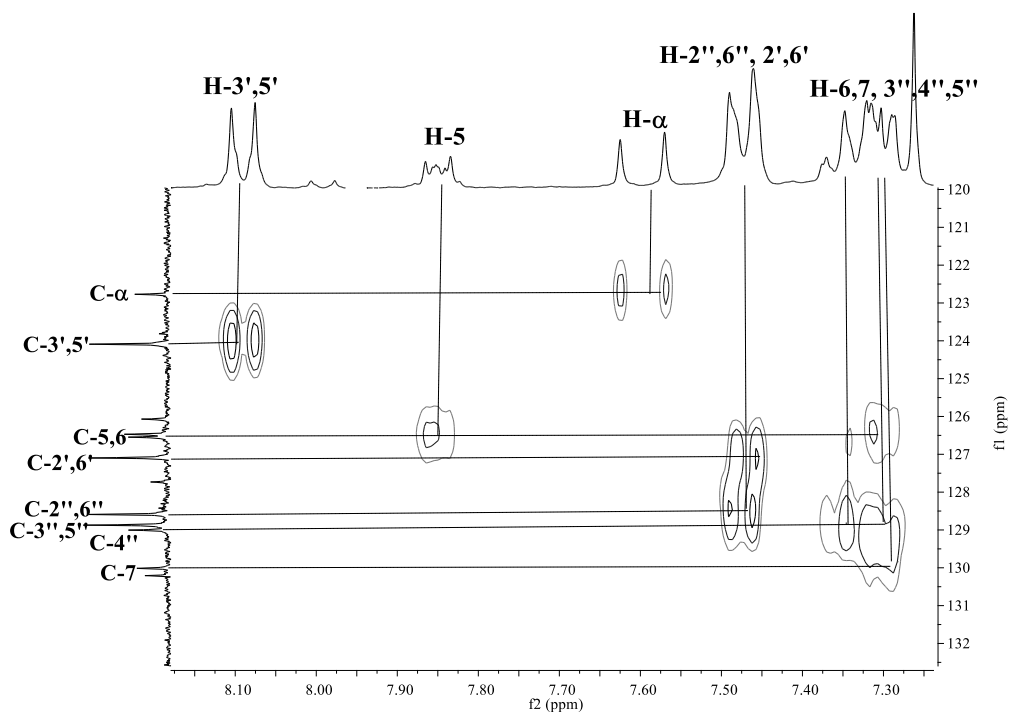
Os espectros bidimensionais HSQC e a respetiva ampliação (Figura 49, Figura 50) permitiu identificar os carbonos protonados para o caso do composto **145g** como por exemplo:

- O carbono do grupo formilo da posição 1 que aparece na zona mais desprotegida a  $\delta$  161,0 ppm e o carbono C-2 que aparece na zona mais protegida a  $\delta$  51,2 ppm;

- Na zona aromática o carbono C-8 a  $\delta$  118,2 ppm;
- Os carbonos C-5 e C-6 a  $\delta$  126,5 e 126,54 ppm, respetivamente;



**Figura 49.** Espectro de HSQC do (*E*)-4-cloro-3-(2-fenilvinil)-1,2-di-hidro-2-(4-nitrofenil)quinolina-1-carbaldeído **145g**



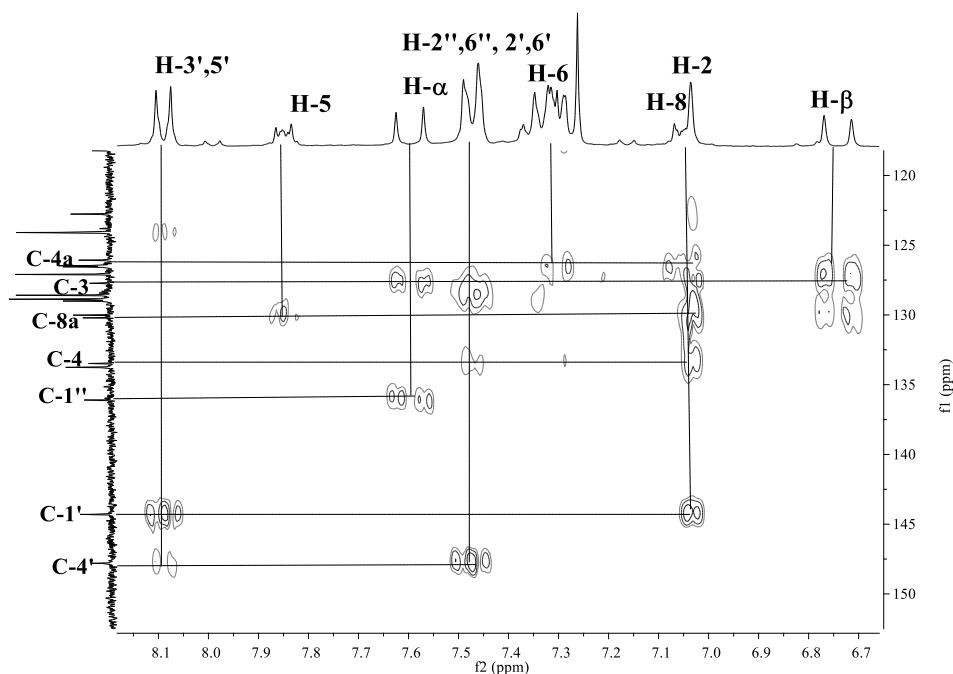
**Figura 50.** Ampliação do espectro de HSQC do (*E*)-4-cloro-3-(2-fenilvinil)-1,2-di-hidro-2-(4-nitrofenil)quinolina-1-carbaldeído **145g** (zona aromática)

- O carbono C-β a  $\delta$  133,7 ppm, e o carbono C-α a  $\delta$  122,8 ppm;

- Os carbonos C-3',5' que aparecem a valores de frequência inferiores,  $\delta$  124,1 ppm, aos carbonos C-2',6' a  $\delta$  127,1 ppm;
- Finalmente os carbonos do anel D, C-2'',6''; C-3'',5'' e C-4'' a  $\delta$  128,6; 128,9 e 129,0 ppm, respectivamente.

Os espectros de HMBC (exemplo apresentado na Figura 51) permitiram estabelecer conetividades entre os carbonos não protonados e os prótons no caso do composto **145g** como por exemplo:

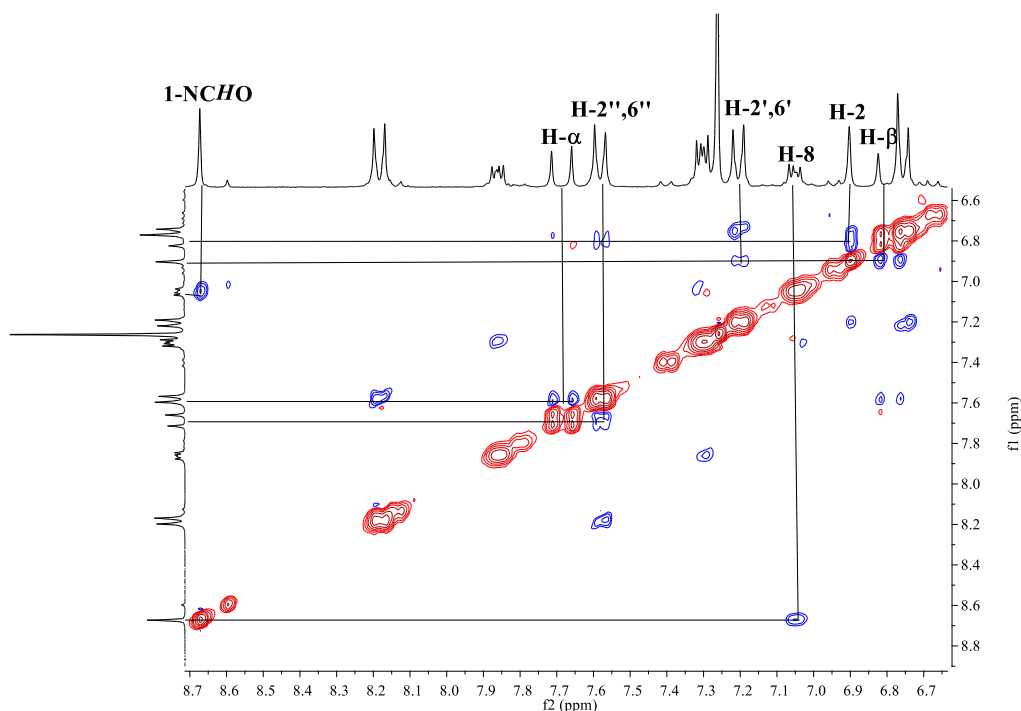
- Os prótons H-3',5' permitem identificar os carbonos C-1' e C-4' a  $\delta$  144,3 e 147,8 ppm, respectivamente;
- Os prótons H-5 e H-8 permite estabelecer conetividade com o carbono C-8a a  $\delta$  130,2 ppm;
- O próton H- $\alpha$  estabelece conetividades com os carbonos C-1'' e C-3 a  $\delta$  136,1 e 127,7 ppm, respectivamente;
- O próton H-2 estabelece conetividades com vários carbonos, como por exemplo o carbono, C-4 a  $\delta$  133,5 ppm, e também com C-3;
- Finalmente os prótons H-8 ou H-6 permite identificar o carbono C-4a a  $\delta$  126,1 ppm.



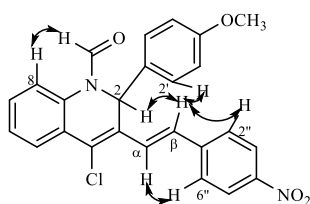
**Figura 51.** Espectro de HMBC do(*E*)-4-cloro-3-(2-fenilvinil)-1,2-di-hidro-2-(4-nitrofenil)quinolina-1-carbaldeído **145g**



O espectro de NOESY do (*E*)-4-cloro-1,2-di-hidro-2-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-nitrofenilvinil)]quinolina-1-carbaldeído **145e** (Figura 52) permitiu mais uma vez determinar a conformação da molécula. Os picos de correlação entre os sinais dos prótons H- $\beta$  e H-2, H-2',6' e H-2'',6'' e entre H- $\alpha$  e H-2'',6'' e a ausência deles entre os sinais dos prótons H- $\alpha$  e H- $\beta$ , permite confirmar a configuração *trans* da dupla ligação e a conformação da molécula como apresentada na Figura 53.



**Figura 52.** Ampliação do espectro NOESY do (*E*)-4-cloro-1,2-di-hidro-2-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-nitrofenilvinil)]quinolina-1-carbaldeído **145e**



**Figura 53.** Efeitos NOE observados no espectro NOESY do (*E*)-4-cloro-1,2-di-hidro-2-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-nitrofenilvinil)]quinolina-1-carbaldeído **145e**



# Capítulo 4.B

**Síntese e caracterização estrutural de 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridonas e 2,4-diarilfuro[3,2-*c*]quinolinas**



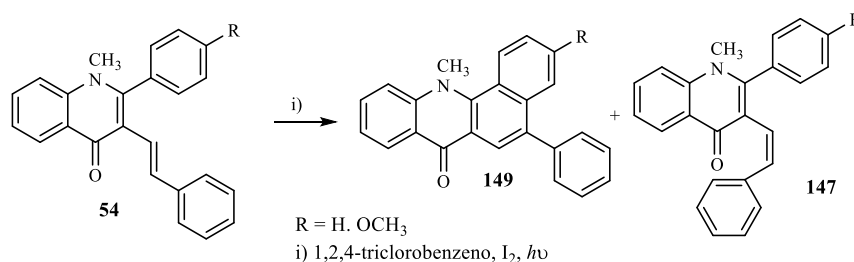
## 1. Objetivos

Neste capítulo mostra-se a síntese de 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridonas **149** via reação de eletrociclicização/oxidação das (*E*)-2-aryl-3-estiril-1-metil-4-quinolonas **54**.

## 2. Síntese de 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridonas e 2,4-difenilfuro[3,2-*c*]quinolinas

As 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridonas **149** são os compostos finais obtidos na reação de eletrociclicização/oxidação das 2-aryl-3-estiril-1-metil-4-quinolonas **54**. As condições usadas são as que foram utilizadas para obter as 5-fenilbenzo[*c*]xantonas apresentadas na parte A da tese.

A (*E*)-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **54a** dissolvida em 1,2,4-triclorobenzeno e na presença de uma quantidade catalítica de iodo (10%) esteve sob irradiação com uma lâmpada de ultravioleta de mercúrio de alta pressão, de 400 W, durante 3 dias. Após purificação por cromatografia de coluna, utilizando inicialmente hexano como eluente, para retirar o 1,2,4-triclorobenzeno e o iodo do meio reacional e finalmente uma mistura de diclorometano:hexano (6:4), conseguiu-se isolar a (*Z*)-2-fenil-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona **147a** com um rendimento de 70%, parte do reagente de partida e vestígios da 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridona **149a** (Esquema 52).



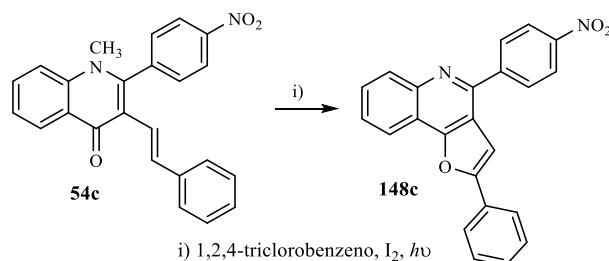
**Esquema 52**

Seguidamente efetuou-se a reação nas mesmas condições mas alargando o tempo de irradiação na lâmpada para 1 semana. Findo este tempo e após purificação a 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridona **149a** foi obtida com um rendimento de 40%.

As mesmas condições foram testadas no caso da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metil-2-(4-metoxifenil)quinolin-4(1*H*)-ona **54b** e da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metil-2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona **54c**. Utilizando o derivado **54b** como reagente de partida isolou-se a 5-fenil-12-metil-3-metoxibenzo[*c*]acridona **149b** com um rendimento de 21% e

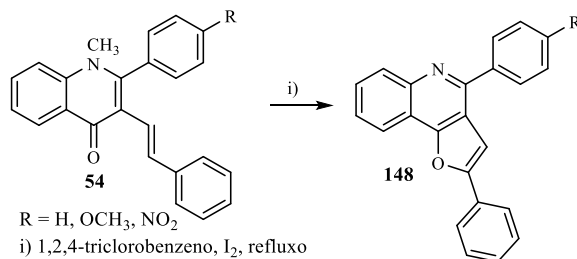
vestígios de (*Z*)-3-(2-fenilvinil)-1-metil-2-(4-metoxifenil)quinolin-4(1*H*)-ona **147b** (Esquema 52).

No caso da (*E*)-3-(2-fenilvinil)-1-metil-2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona **54c** a reação não funcionou. Depois de uma semana de reação recuperou-se 60% do reagente de partida, 10% da 2-fenil-4-(4-nitrofenil)furo[3,2-*c*]quinolina **148c** e não foi isolado o isômero *Z* (Esquema 53).



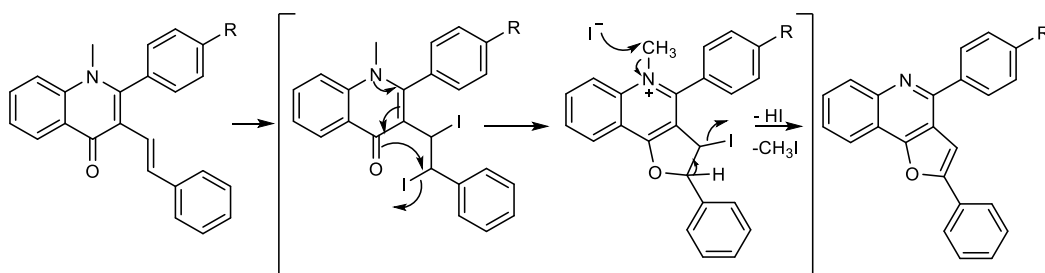
**Esquema 53**

O passo seguinte consistiu no refluxo numa solução de 1,2,4-triclorobenzeno de **54** durante 3 dias (Esquema 54). Sob estas condições foram obtidas as 2,4-diarilfuro[3,2-*c*]quinolinas **148** com rendimentos baixos (**148a** 17%; **148b** 27% e **148c** 32%) e recuperou-se o reagente de partida correspondente.



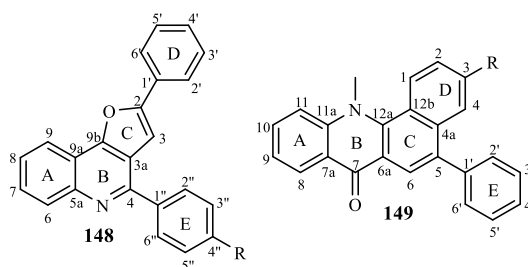
**Esquema 54**

Um possível mecanismo da reação para explicar a formação das 2,4-diarilfuro[3,2-*c*]quinolinas **156**, envolverá a adição eletrofílica de iodo à ligação dupla, seguida de desmetilação e eliminação do ácido correspondente (Esquema 55). De modo a comprovar está hipótese, efetuou-se a reação das (*E*)-2-aryl-3-estiril-1-metil-4-quinolonas **59** em presença de uma quantidade equimolar de iodo (1 equiv), sob refluxo em 1,2,4-triclorobenzeno durante 2 dias para o derivado com R=H e 26 horas para os derivados com R= OCH<sub>3</sub> e NO<sub>2</sub>. As 2,4-diarilfuro[3,2-*c*]quinolinas **156** foram obtidas com rendimentos muito bons (R = H, 92%; R = OCH<sub>3</sub> 72%; R = NO<sub>2</sub> 80%).



Esquema 55

### 3. Caracterização estrutural



**Figura 54.** Estrutura das 2,4-diarilfuro-[3,2-*c*]quinolinas **148** e das 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridonas **149** e respectiva numeração

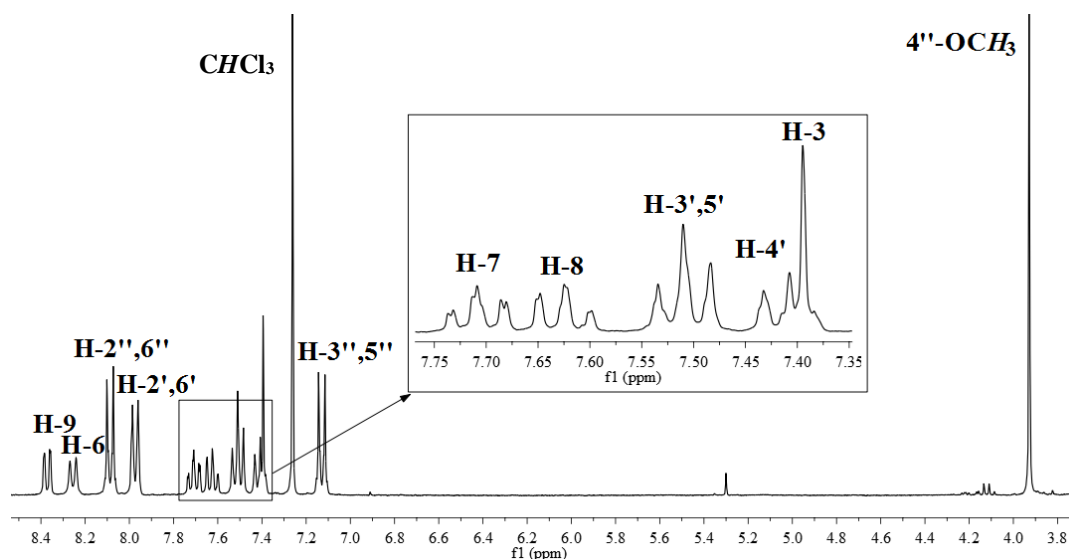
#### 3.1. Caracterização estrutural das 2,4-diarilfuro[3,2-*c*]quinolinas

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das 2,4-diarilfuro[3,2-*c*]quinolinas **148** (como exemplo é apresentado o espectro da Figura 55) apresentam alguns sinais característicos, como por exemplo o próton H-3 que aparece como um singuleto na zona aromática, a  $\delta$  7,37-7,39 ppm. A 2-fenil-4-(4-metoxifenil)furo[3,2-*c*]quinolina **148b** apresenta um singuleto na zona mais protegida do espectro correspondente ao grupo metoxilo na posição 4'', a  $\delta$  3,93 ppm. Os restantes prótons aparecem na zona aromática, por exemplo os prótons do anel A.

➤ H-6 e H-9 a  $\delta$  8,25-8,29 e 8,37-8,43 ppm, são os mais desprotegidos devido a repulsão do par de elétrons não compartilhados dos átomos de nitrogénio e oxigénio, respetivamente (Tabela 18);

➤ H-7 e H-8 a  $\delta$  7,71-7,78 e 7,62-7,71 ppm são mais protegidos, aparecendo como duplos dupletos de dupletos ou duplos dupletos largos (Tabela 18).

Os sinais dos prótons do anel D aparecem como multipletos: H-2',6'; H-4' e H-3',5' a  $\delta$  7,94-8,01; 7,38-7,61 e 7,51-7,56 ppm. Os prótons do anel E dependem da presença de substituintes metoxilo ou nitro na posição 4''. A presença do grupo nitro tem o efeito mesomérico desprotetor nas posições *orto*, H-3'',5'', enquanto o grupo metoxilo tem o efeito mesomérico protetor nas posições *orto* H-3'',5'' (Tabela 18).



**Figura 55.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 2-fenil-4-(4-metoxifenil)furo[3,2-*c*]quinolina **148b**

**Tabela 18.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS), constantes de acoplamento ( $J$ , Hz) e multiplicidade de RMN de  $^1\text{H}$  das 2,4-diarilfuro[3,2-*c*]quinolinas **148**

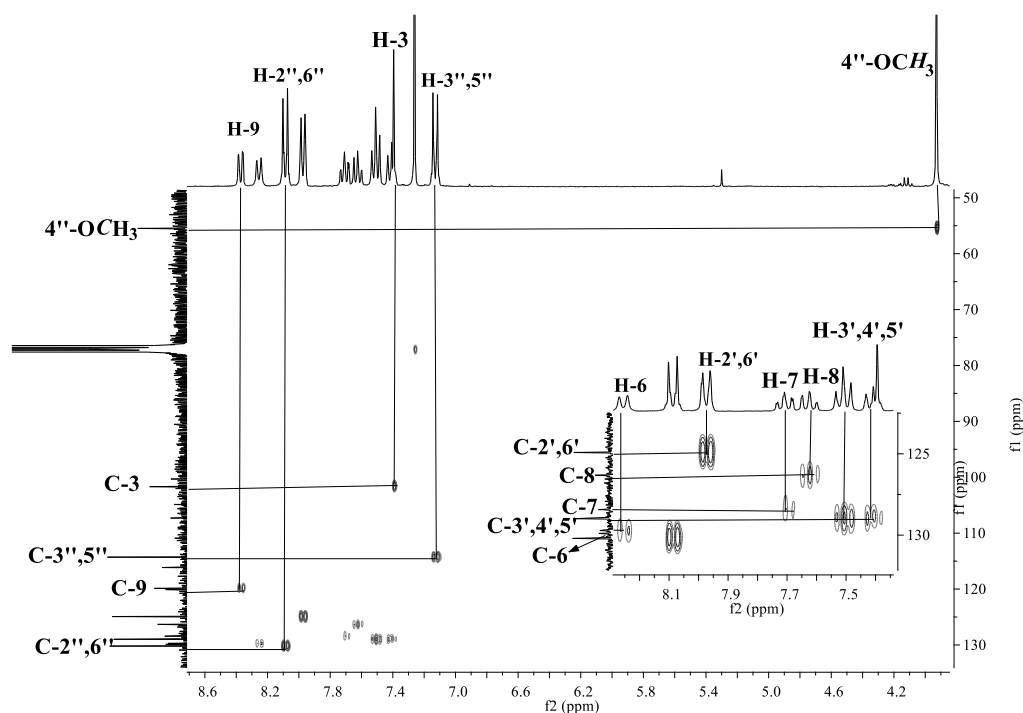
	<b>148a</b>	<b>148b</b>	<b>148c</b>
H-3 $\delta$ (ppm)	7,39	7,39	7,37
$J$ (Hz)			
multiplicidade	S	s	s
H-6 $\delta$ (ppm)	8,28	8,25	8,29
$J$ (Hz)	8,1	8,0	8,3
multiplicidade	d	d	d
H-7 $\delta$ (ppm)	7,73	7,71	7,78
$J$ (Hz)	1,3; 7,0 e 8,1	7,0 e 8,0	1,4; 6,9 e 8,3
multiplicidade	ddd	ddlargo	ddd
H-8 $\delta$ (ppm)	7,65	7,62	7,71
$J$ (Hz)	7,0 e 8,1	7,0 e 8,0	1,4; 6,9 e 8,3
multiplicidade	ddlargo	ddlargo	ddd
H-9 $\delta$ (ppm)	8,38-8,41	8,37	8,43
$J$ (Hz)		8,0	8,3
multiplicidade	m	d	dlargo
H-2',6' $\delta$ (ppm)	7,96-8,00	7,96-7,99	7,94-8,01
$J$ (Hz)			
multiplicidade	m	m	m
H-4' $\delta$ (ppm)	7,55-7,61	7,38-7,43	7,42-7,47
$J$ (Hz)			
multiplicidade	m	m	m
H-3',5' $\delta$ (ppm)	7,51-7,53	7,48-7,53	7,51-7,56
$J$ (Hz)			
multiplicidade	m	m	m
H-2'',6'' $\delta$ (ppm)	8,09-8,12	8,09	8,32
$J$ (Hz)		8,7	8,8
multiplicidade	m	d	d
H-4'' $\delta$ (ppm)	7,48-7,51		
$J$ (Hz)		-	-
multiplicidade	m		
H-3'',5'' $\delta$ (ppm)	7,40-7,44	7,14	8,47
$J$ (Hz)		8,7	8,8
multiplicidade	m	d	d



Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 2,4-diarilfuro[3,2-*c*]quinolinas **148** apresentam a maior parte os sinais na zona aromática, no entanto o carbono C-3 aparece a desvios químicos inferiores, a  $\delta$  100,7-101,7 ppm, devido ao efeito protetor do par de elétrons não compartilhados do átomo de oxigénio. Na zona mais desprotegida aparecem os carbonos não protonados. O assinalamento desses carbonos foi possível recorrendo a espectros bidimensionais (Figura 56) que permitiram identificar os carbonos protonados, no caso do composto **148b** como por exemplo.

- O C-3 e o 4''-OCH<sub>3</sub> a  $\delta$  101,7 e 55,5 ppm, respetivamente;
- Os C-2',6'; C-3',5'; C-2'',6'' e C-3'' a  $\delta$  124,9; 129,0; 130,2 e 114,3 ppm, respetivamente.

Como se pode observar a presença do substituinte metoxilo na posição *para* do anel E tem o efeito mesomérico protetor nos carbonos C-3'',5'' (Tabela 19).

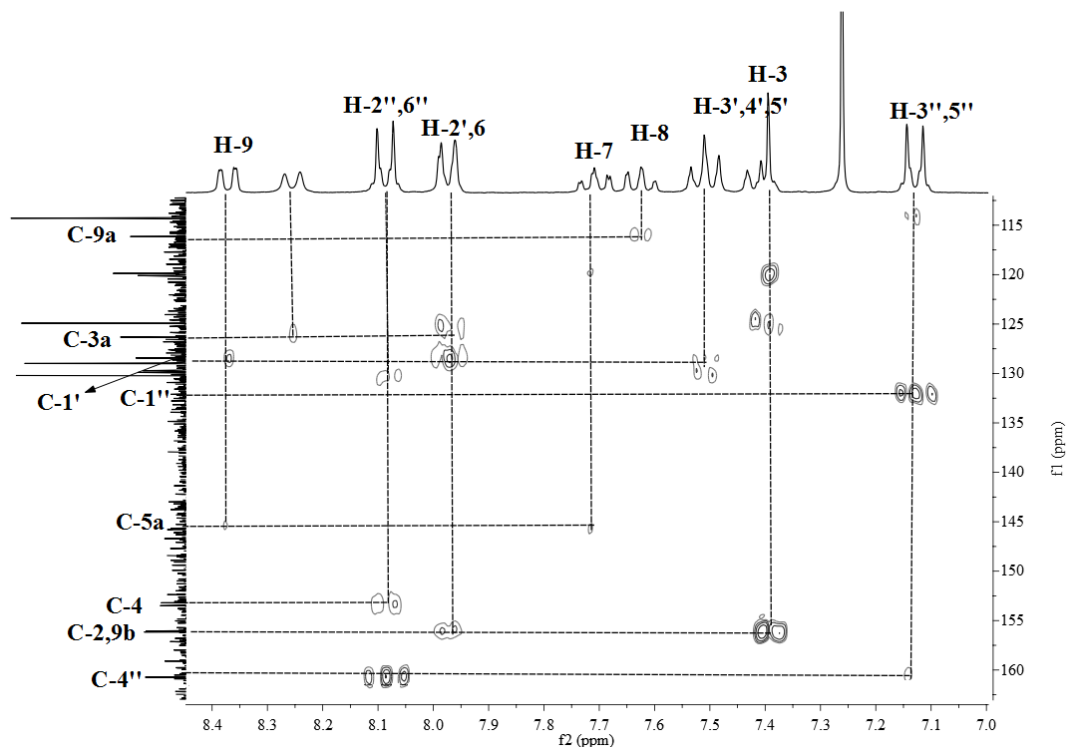


**Figura 56.** Espectro de HSQC da 2-fenil-4-(4-metoxifenil)furo[3,2-*c*]quinolina **148b** e respetiva ampliação numa parte da zona aromática

O espectro de HMBC (Figura 57) permite estabelecer conetividades entre os carbonos e os prótons a 3 ligações, permitindo assim assinalar os carbonos não protonados da quinolina **148b** (Tabela 19):

- Os prótons H-2'',6''; H-3'',5'' permitem identificar os carbonos C-4'' e C-1'' a  $\delta$  160,7 ppm e 129,9 ppm;

- O próton H-3 permite estabelecer conetividades com os carbonos C-3a e C-9b a  $\delta$  120,1 ppm e 159,0 ppm;
- Os prótons H-2'',6'' permitem identificar o C-4 a  $\delta$  153,2 ppm;
- Os prótons H-7 e H-9 permitem identificar o C-5a a  $\delta$  145,7 ppm;
- Os H-3',5' permitem identificar o carbono C-1' a  $\delta$  132,2 ppm;
- Finalmente o próton H-8 permite identificar o C-9a a  $\delta$  116,1 ppm.



**Figura 57.** Espectro de HMBC de 2-fenil-4-(4-metoxifenil)furo[3,2-*c*]quinolina **148b**

**Tabela 19.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 2,4-diarilfuro[3,2-*c*]quinolinas **148**

	<b>148a</b>	<b>148b</b>	<b>148c</b>
C-2	156,3	156,1	156,3
C-3	101,6	101,7	100,7
C-3a	120,4	120,1	120,2
C-4	154,8	153,2	150,9
C-5a	145,7	145,7	145,8
C-6	129,8	129,7	130,2
C-7	128,5	128,4	128,9
C-8	126,6	126,3	127,5
C-9	120,0	119,9	120,0
C-9a	116,4	116,1	116,5
C-9b	157,2	159,0	157,0
C-1'	129,0	132,2	129,5
C-2',6'	124,9	124,9	125,1
C-4'	130,0	128,9	129,4
C-3',5'	129,0	129,0	129,1
C-1''	140,0	129,9	145,6
C-2'',6''	128,8	130,2	129,7
C-4''	129,4	160,7	148,3
C-3'',5''	128,9	114,3	124,1

### 3.2. Caracterização estrutural das 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridonas

Tal como no caso dos compostos apresentados anteriormente, os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridonas **149** (Figura 58) também apresentam sinais característicos, como por exemplo o singuleto na zona mais protegida do espectro a  $\delta$  4,21-4,25 ppm correspondente aos prótons do grupo metilo da posição 12 (12- $\text{NCH}_3$ ), e o singuleto na zona aromática correspondendo ao próton H-6 a  $\delta$  8,38-8,40 ppm. O próton H-6 aparece a desvios químicos altos devido ao efeito anisotrópico e mesomérico desprotetor do grupo carbonilo da posição 7.

Dos restantes sinais que estão na zona aromática podem-se distinguir os:

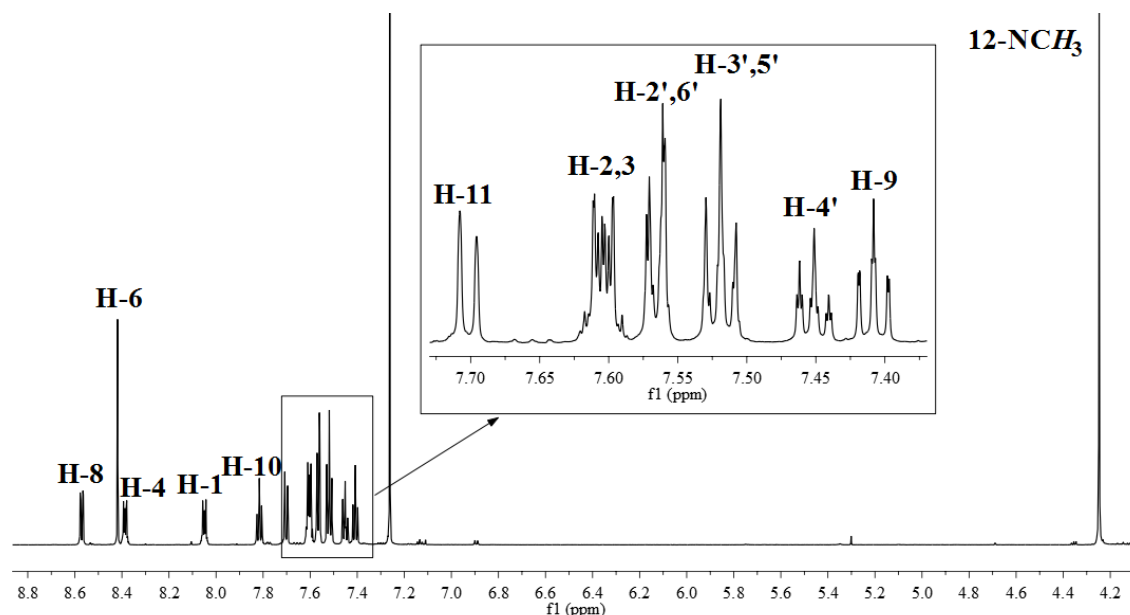
- prótons H-8 e H-10 que aparecem a  $\delta$  8,55-8,57 e 7,79-7,82 ppm respetivamente, sendo os mais desprotegidos. O próton H-8 devido ao efeito anisotrópico e mesomérico desprotetor do grupo carbonilo da posição 7 e o H-10 somente pelo efeito mesomérico (Tabela 20).

**Tabela 20.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS), constantes de acoplamento ( $J$ , Hz) e multiplicidade do RMN de  $^1\text{H}$  das 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridonas **149**

	<b>149a</b>	<b>149b</b>
H-1 $\delta$ (ppm)	8,03-8,07	8,29
$J$ (Hz)		9,3
multiplicidade	m	d
H-2 $\delta$ (ppm)	7,59-7,62	7,23
$J$ (Hz)		2,5 e 9,3
multiplicidade	m	dd
H-3 $\delta$ (ppm)	7,59-7,62	
$J$ (Hz)		-
multiplicidade	m	
H-4 $\delta$ (ppm)	8,37-8,40	7,39
$J$ (Hz)		2,5
multiplicidade	m	d
H-6 $\delta$ (ppm)	8,42	8,38
$J$ (Hz)		
multiplicidade	s	s
H-8 $\delta$ (ppm)	8,57	8,55
$J$ (Hz)	1,4 e 8,1	1,6 e 8,4
multiplicidade	dd	dd
H-9 $\delta$ (ppm)	7,41	7,36-7,59
$J$ (Hz)	7,0 e 8,1	
multiplicidade	ddlargo	m
H-10 $\delta$ (ppm)	7,82	7,79
$J$ (Hz)	1,4; 7,0 e 8,1	1,6; 7,1 e 8,4
multiplicidade	ddd	ddd
H-11 $\delta$ (ppm)	7,70	7,66
$J$ (Hz)	8,1	8,4
multiplicidade	d	d
H-2',6' $\delta$ (ppm)	7,56-7,57	7,36-7,59
$J$ (Hz)		
multiplicidade	m	m
H-4' $\delta$ (ppm)	7,43-7,46	7,36-7,59
$J$ (Hz)		
multiplicidade	m	m
H-3',5' $\delta$ (ppm)	7,51-7,53	7,36-7,59
$J$ (Hz)		
multiplicidade	m	m
12-NCH <sub>3</sub> $\delta$ (ppm)	4,25	4,21
$J$ (Hz)		
multiplicidade	s	s

A ressonância dos prótons do anel D dependem dos substituintes na posição 3, neste caso o grupo metoxilo. A 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridona **149a** não apresenta substituinte, assim os prótons deste anel D aparecem como multipletos, sendo os prótons H-1 e H-4 os mais desprotegidos. Os prótons H-1 e H-4 são os mais desprotegidos devido ao ambiente químico a que estão sujeitos, o H-1 devido ao grupo metilo da posição 12 e o H-4 devido ao grupo fenilo da posição 5. Enquanto a 5-fenil-12-metil-3-metoxibenzo[*c*]acridona **149b** apresenta um grupo metoxilo na posição 3, logo as posições *orto* (H-2 e H-4) sentem o efeito mesomérico protetor deste grupo, aparecendo a  $\delta$  7,23

ppm e 7,39 ppm respetivamente, enquanto o protão H-1 aparece a  $\delta$  8,29 ppm, pois não sente este efeito protetor (Tabela 20).

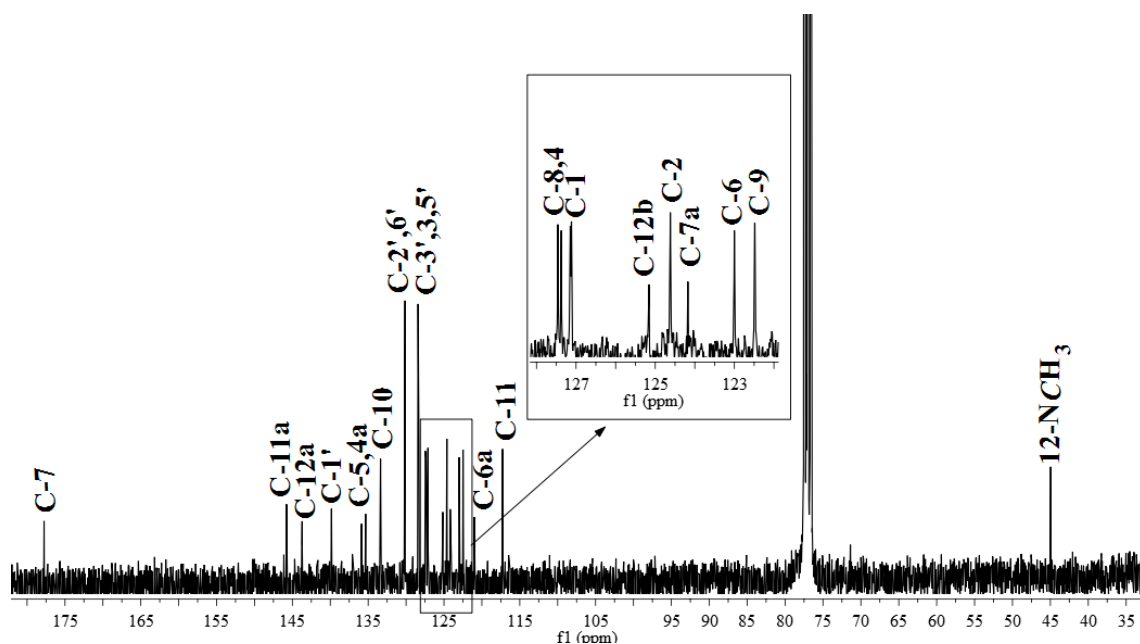


**Figura 58.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridona **149a**

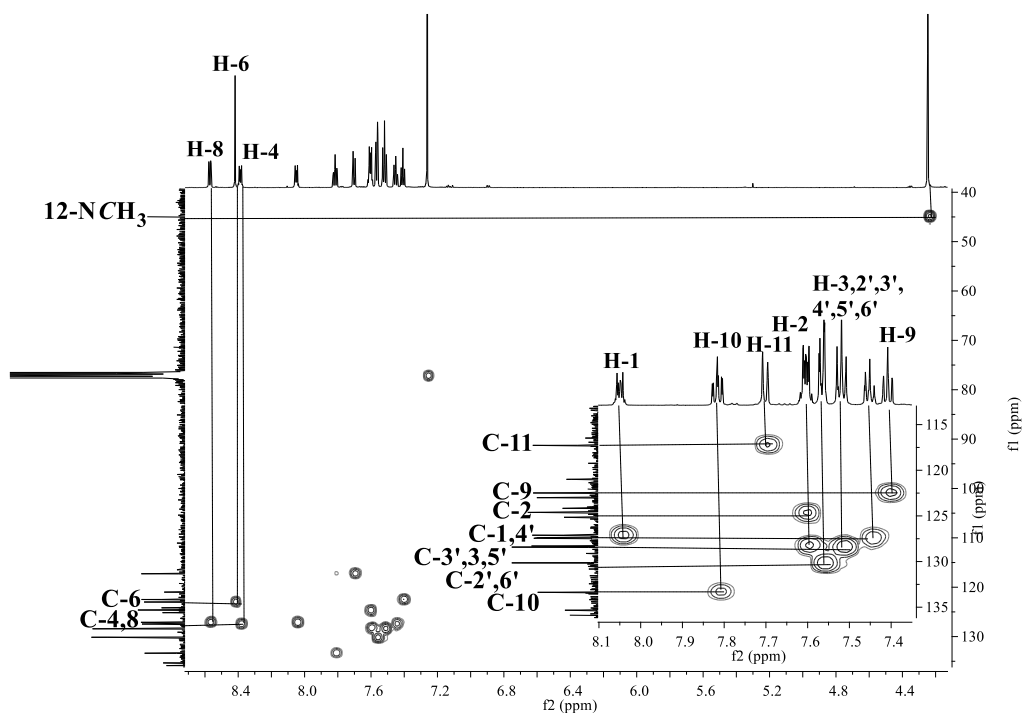
Dois sinais característicos do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridonas (Figura 59) correspondem ao carbono do grupo metilo da posição 12 (12-NCH<sub>3</sub>), a  $\delta$  45,0 ppm, na zona mais protegida do espectro e o carbono do carbonilo da posição 7 que aparece na zona mais desprotegida do espectro, a  $\delta$  177,6-177,8 ppm. Os restantes sinais aparecem na zona aromática sendo possível identificá-los recorrendo aos espectros bidimensionais (HMBC e HSQC) que permitem o assinalamento dos carbonos não protonados e os carbonos protonados, respetivamente (Tabela 21).

O espectro de HSQC (Figura 60) permite identificar os carbonos protonados do composto **149a** tais como (Tabela 21):

- C-10 a  $\delta$  133,4 ppm, o mais desprotegido devido ao efeito mesomérico desprotetor do carbonilo da posição 7;
- C-11 a  $\delta$  117,3 ppm, sofre o efeito mesomérico protetor do carbonilo da posição 7 e do átomo de nitrogénio da posição 12;



**Figura 59.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridona **149a**



**Figura 60.** Espectro de HSQC da 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridona **149a** e respectiva ampliação da zona aromática

- C-9 a  $\delta$  122,5 ppm, o C-6 a  $\delta$  123,0 ppm e o C-8 a  $\delta$  127,14 ppm. O carbono C-8 sofre o efeito mesomérico desprotetor do carbonilo da posição 7;
- C-1, C-2, C-3 e C-4 do anel D a  $\delta$  127,11; 124,6; 128,3; e 127,4 ppm, respetivamente;

➤ C-2',6' e C-3',5' são os que apresentam maior intensidade a  $\delta$  130,1 e 128,4 ppm, respectivamente.

O espectro de HMBC permitem estabelecer as conexões entre os carbonos e os prótons que estão a 3 ligações desse carbono como por exemplo (Figura 61):

➤ O carbono C-7 a  $\delta$  177,8 ppm que estabelece conexões com os prótons H-6 e H-8;

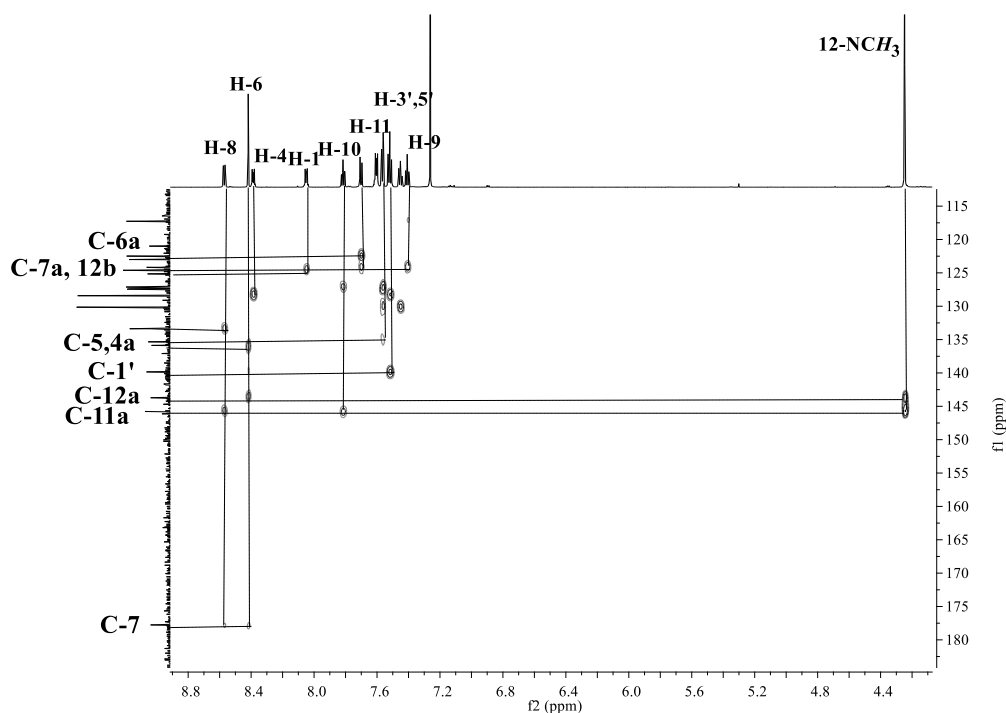
➤ O carbono C-11a a  $\delta$  145,8 ppm estabelece conexão com os prótons H-8, H-10 e do grupo metilo da posição 12;

➤ Os prótons H-6 e do grupo metilo da posição 12 permite identificar o C-12a a  $\delta$  143,7 ppm;

➤ O C-1' a  $\delta$  139,8 ppm estabelece conexão com os prótons H-3',5';

➤ Os prótons H-6 e H-4 permitem identificar o C-5 e o C-4a a  $\delta$  135,3 e 135,9 ppm, respectivamente;

➤ Os prótons H-9, H-11 e H-1 permite identificar o C-7a e C-12b a  $\delta$  124,2 e 125,1 ppm, respectivamente.



**Figura 61.** Espectro de HMBC da 5-fenil-12-metilbenzo[c]acridona **149a**

**Tabela 21.** Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridonas **149**

	<b>149a</b>	<b>149b</b>
C-1	127,11	129,1
C-2	124,6	115,7
C-3	128,3	159,4
C-4	127,4	106,7
C-4a	135,9	134,5
C-5	135,3	140,0
C-6	123,0	123,8
C-6a	121,0	119,6
C-7	177,8	177,6
C-7a	124,2	119,8
C-8	127,14	127,0
C-9	127,5	122,4
C-10	133,4	133,2
C-11	117,3	117,2
C-12a	143,7	144,1
C-12b	125,1	124,1
C-1'	139,8	137,9
C-2',6'	130,1	128,5
C-4'	129,2	127,4
C-3',5'	128,4	129,9
12-NCH <sub>3</sub>	45,0	45,0



# Capítulo 5.B

**Conclusões e considerações finais**



## 1. Conclusões e considerações finais

Com esta parte do trabalho conseguiu-se a síntese dos derivados de 2-aril-4-quinolonas e dos 2-aril-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos **143**, que foram usados como reagentes de partida na síntese das (*E*)-2-aril-3-estiril-1-metil-4-quinolonas **54** e dos (*E*)/(*Z*)-2-aril-4-cloro-3-estiril-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos **145/146**.

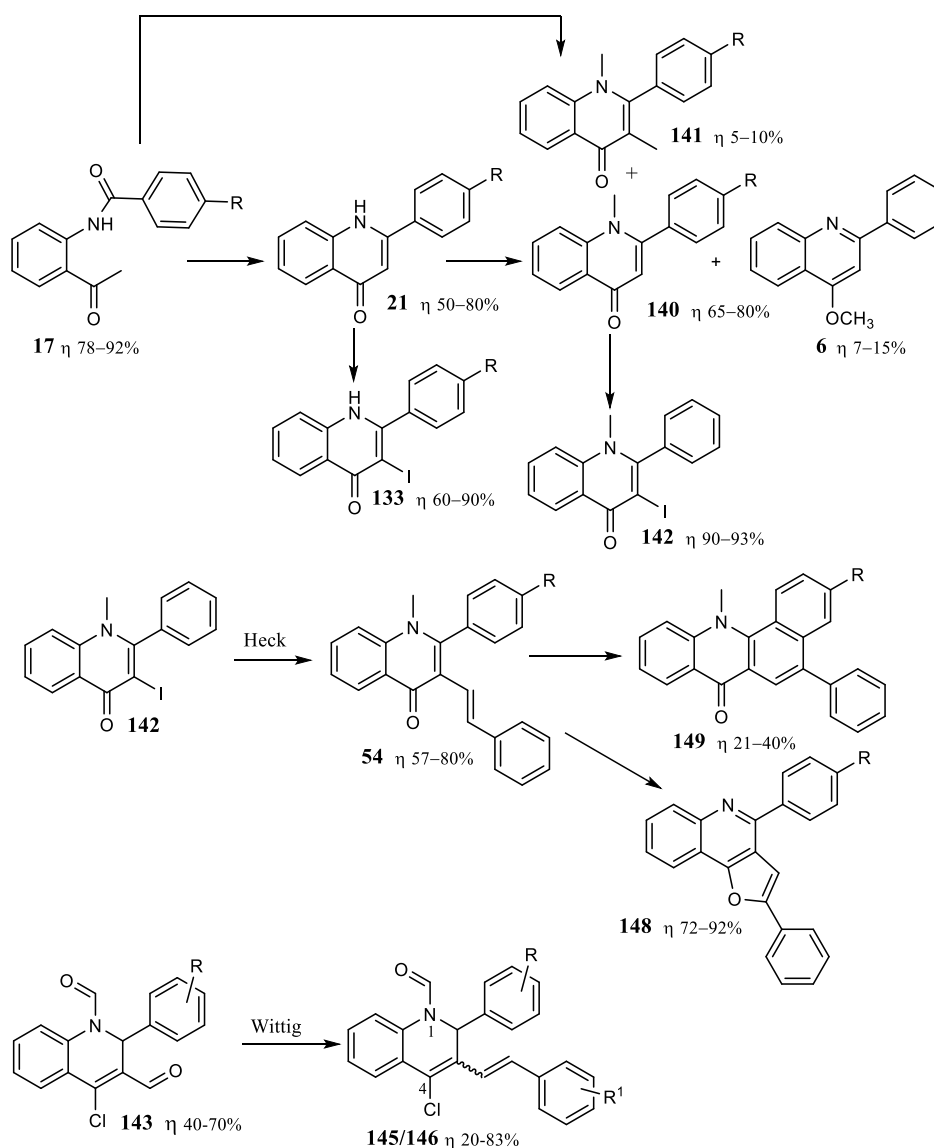
Foram obtidos vários derivados de 2-aril-4-quinolonas **21**, no entanto, os mais importantes e usados nas rotas sintéticas posteriores foram as 2-aril-1-metil-4-quinolonas **140**. Estes compostos foram obtidos utilizando duas vias sintéticas distintas, contudo a melhor consistiu em utilizar as *N*-(2-acetilfenil)benzamidas **17** como reagentes de partida, que por metilação e ciclização, num só passo, permitiu a síntese das respectivas 2-aril-1-metil-4-quinolonas **140** com bons rendimentos e as 2-aril-1,3-dimetil-4-quinolonas **141** como produto minoritário (Esquema 56).

Os 2-aril-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos **143** foram obtidos por reação de formilação das 2-aril-2,3-di-hidro-4-quinolonas **36** com rendimentos baixos a moderados. Essa reação foi morosa e a purificação/isolamento do composto difícil.

A transformação das 2-aril-3-iodo-1-metil-4-quinolonas **142** em (*E*)-2-aril-3-estiril-1-metil-4-quinolonas **54** via reação de Heck permitiu obter os compostos em muito bons rendimentos utilizando a irradiação com micro-ondas como fonte alternativa de aquecimento.

Por outro lado a síntese dos (*E*)/(*Z*)-2-aril-4-cloro-3-estiril-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos **145/146** via reação de Wittig entre os 2-aril-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeídos **143** e os sais de fosfônio correspondentes foi mais trabalhosa. Obteve-se uma mistura de isómeros difíceis de purificar/separar e instáveis. Verificou-se que o isómero maioritário foi o *E*, contrário ao que seria de esperar. O grupo formilo da posição 1, não planar com a estrutura, pode estar na origem desses resultados (Esquema 56).

A última etapa do trabalho consistiu em transformar as (*E*)-2-aril-3-estiril-1-metil-4-quinolonas **54** em 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridonas **149**. No entanto, foram obtidos somente os derivados metoxilados e sem substituintes com rendimentos baixos, uma vez que estes são muito pouco reativos. Por outro lado foram obtidas as 2,4-diarilfuro[3,2-*c*]quinolinas **148** em bons rendimentos a partir das (*E*)-2-aril-3-estiril-1-metil-4-quinolonas **54** (Esquema 56).



**Esquema 56**

Nesta parte também ficou algum trabalho por fazer, nomeadamente na síntese dos (*E*)/(*Z*)-2-aryl-4-cloro-3-estiril-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeídos **145/146**, é preciso realizar mais estudos para explicar melhor os resultados obtidos bem como proceder ao isolamento dos isómeros, e estudar a sua caracterização e isomerização *E/Z* em presença de luz.

# Capítulo 6.B

## **Procedimento experimental**



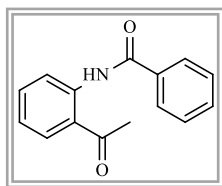
## 1. Procedimento experimental

Os equipamentos, os solventes e os reagentes utilizados nesta parte da tese foram discutidos na parte A.

### 1.1. Síntese de *N*-(2-acetilfenil)benzamidás

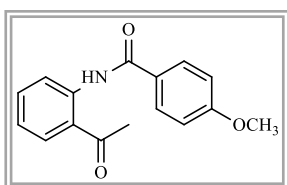
A 2'-aminoacetofenona (2,47 mmol; 0,30 mL) em THF seco (6,0 mL) foi adicionado Et<sub>3</sub>N (5,02 mmol; 0,70 mL), seguida de adição do cloreto de benzoílo adequado (2,96 mmol; 0,34 mL) em THF seco. A mistura reacional esteve sob agitação a 0 °C em atmosfera de azoto durante 3 horas (para o derivado **17a**), 5,5 h (para o derivado **17b**) e 4,5 h (para o derivado **17c**). Ao fim deste tempo a mistura reacional foi vertida sobre água (50 mL) e gelo (40 g) e acidificada com uma solução diluída de HCl (20%). O sólido obtido foi filtrado e lavado com água e recristalizado em etanol/hexano a quente.

***N*-(2-Acetilfenil)benzamida (17a)**, sólido branco,  $\eta$  80% (0,48 g), **p.f.** 98-99 °C



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2,73 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 7,18 (ddd, 1H, H-4',  $J$  1,3; 7,1 e 8,0 Hz); 7,50-7,58 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,64 (ddd, 1H, H-5',  $J$  1,3; 7,1 e 8,0 Hz); 7,98 (dd, 1H, H-3',  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 8,06-8,10 (m, 2H, H-2'',6''); 8,99 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,3 e 8,0 Hz); 12,73 (slargo, 1H, NH) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  28,7 (2-CH<sub>3</sub>); 120,8 (C-6'); 121,9 (C-2'); 122,5 (C-4'); 127,5 (C-2'',6''); 128,8 (C-3'',5''); 131,8 (C-3'); 132,0 (C-4''); 134,8 (C-1''); 135,4 (C-5'); 141,4 (C-1'); 166,2 (C=O); 203,3 (C-1) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$**  (%): 262,1 [M+Na]<sup>+</sup> (100). **MS (EI<sup>+</sup>)  $m/z$**  calculada para C<sub>15</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>: 239,0946; encontrada 239,0944.

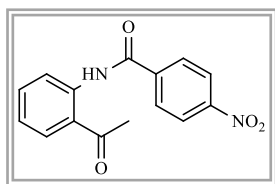
***N*-(2-Acetilfenil)-4-metoxibenzamida (17b)**, sólido branco,  $\eta$  78% (0,52 g), **p.f.** 127-128 °C



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  2,73 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 4''-OCH<sub>3</sub>); 7,02 (dd, 2H, H-3'',5'',  $J$  3,0 e 9,0 Hz); 7,15 (ddd, 1H, H-4',  $J$  1,2; 7,0 e 8,0 Hz); 7,61 (ddd, 1H, H-5',  $J$  1,2; 7,0 e 8,0 Hz); 7,96 (dd, 1H, H-3',  $J$  1,2 e 8,0 Hz); 8,05 (dd, 2H, H-2'',6'',  $J$  3,0 e 9,0 Hz); 8,97 (dd, 1H, H-6',  $J$  1,2 e 8,0 Hz); 12,65 (slargo, 1H, NH) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C**

(75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>): δ 28,6 (2-CH<sub>3</sub>); 55,4 (4''-OCH<sub>3</sub>); 114,0 (C-3'',5''); 120,7 (C-6'); 121,8 (C-2'); 122,2 (C-4'); 127,1 (C-1''); 129,4 (C-2'',6''); 131,8 (C-3'); 135,4 (C-5'); 141,7 (C-1'); 162,6 (C-4''); 165,7 (C=O); 203,3 (C-1) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (%): 292,1 [M+Na]<sup>+</sup> (100). **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* calculada para C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>3</sub>: 269,1052; encontrada 269,1053.

**N-(2-Acetilfenil)-4-nitrobenzamida (17c)**, sólido branco, η 92% (0,49 g), **p.f.** 186-188 °C

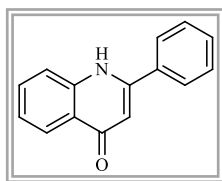


**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 2,75 (s, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 7,24 (ddd, 1H, H-4', *J* 1,3; 7,1 e 8,1 Hz); 7,68 (ddd, 1H, H-5', *J* 1,3; 7,1 e 8,1 Hz); 8,01 (dd, 1H, H-3', *J* 1,3 e 8,1 Hz); 8,24 (dd, 2H, H-2'',6'', *J* 2,2 e 9,0 Hz); 8,39 (dd, 2H, H-3'',5'', *J* 2,2 e 9,0 Hz); 8,95 (dd, 1H, H-6', *J* 1,3 e 8,1 Hz); 12,9 (slargo, 1H, NH) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 28,6 (2-CH<sub>3</sub>); 120,8 (C-6'); 122,0 (C-2'); 123,3 (C-4'); 124,0 (C-3'',5''); 128,6 (C-2'',6''); 132,0 (C-3'); 135,6 (C-5'); 140,3 (C-1''); 140,8 (C-1'); 149,6 (C-4''); 163,8 (C=O); 203,7 (C-1) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (%): 307,1 [M+Na]<sup>+</sup> (100). **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* calculada para C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 284,0797; encontrada 284,0799.

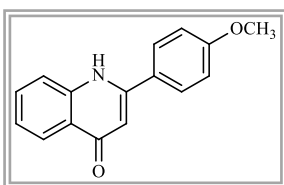
## 1.2. Síntese de 2-aril-4-quinolonas

A uma suspensão de *t*-BuOK (118 mg, 1,05 mmol para o derivado **21a** e 0,99 mmol para o derivado **21b**), NaH (25,2 mg, 1,05 mmol para o derivado **21c**) em THF seco (10 mL) e *t*-BuOH no caso de **21b** é adicionada a *N*-(2-acetilfenil)benzamida **17** (0,3 mmol) pretendida (Tabela 2). A mistura esteve sob agitação em atmosfera de azoto à temperatura de 70-80 °C durante 20-23 horas. Ao fim deste tempo verificou-se por tlc que se tinha consumido completamente o reagente de partida, assim a mistura reacional foi arrefecida, vertida em água (30 mL) e gelo (20 g), e adicionou-se uma solução diluída de HCl 20% (pH ≈ 5). Após extração da fase aquosa com acetato de etilo, a mistura obtida foi seca utilizando sulfato de sódio anidro e evaporada à secra no evaporador rotativo. Retomou-se o composto em diclorometano, e purificou-se por cromatografia de camada fina preparativa utilizando como eluente diclorometano/acetato de etilo (9,5:0,5). Os compostos **21a** e **21b** foram obtidos com rendimentos de 70% (46 mg) e 80% (60 mg) respetivamente. O composto **21c** foi obtido sem necessidade de purificação com um rendimento de 50% (40 mg).

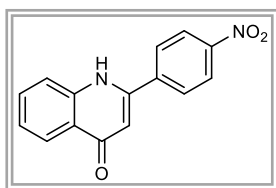


**2-Fenilquinolin-4(1H)-ona (21a)**, sólido branco, **p.f.** 248-250 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz; DMSO  $d_6$ ):**  $\delta$  6,36 (s, 1H, H-3); 7,38 (ddlargo, 1H, H-6,  $J$  7,1 e 8,1 Hz); 7,57-7,60 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,67 (dd, 1H, H-8,  $J$  7,1 e 8,1 Hz); 7,77 (d, 1H, H-7,  $J$  8,1 Hz); 7,83-7,86 (m, 2H, H-2',6'); 8,10 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,1 Hz); 11,75 (s largo, 1H, NH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz; DMSO  $d_6$ ):**  $\delta$  107,4 (C-3); 118,8 (C-8); 123,4 (C-6); 124,8 (C-5); 125,3 (C-4a); 127,5 (C-2',6'); 129,1 (C-3',5'); 130,6 (C-4'), 131,9 (C-7); 133,6 (C-1'); 140,6 (C-8a); 141,6 (C-2); 177,0 (C-4) ppm. **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  (%):** 222,1 [M+H] $^+$  (100). **MS (EI $^+$ )  $m/z$**  calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}$ : 221,0841; encontrado: 221,0842.

**2-(4-Metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (21b)**, sólido branco, **p.f.** 261-263 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz; DMSO  $d_6$ ):**  $\delta$  3,85 (s, 3H, 4'-OCH $_3$ ); 6,31 (d, 1H, H-3,  $J$  1,8 Hz); 7,14 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  2,5 e 9,3 Hz); 7,33 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,1; 7,0 e 8,0 Hz); 7,66 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,1; 7,0 e 8,0 Hz); 7,76 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,0 Hz); 7,81 (dd, 2H, H-3',5',  $J$  2,5 e 9,3 Hz); 8,08 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,1 e 8,0 Hz); 11,61 (s, 1H, NH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz; DMSO  $d_6$ ):**  $\delta$  55,5 (4'-OCH $_3$ ); 106,5 (C-3); 114,5 (C-3',5'); 118,7 (C-8); 123,2 (C-6); 124,7 (C-5); 125,1 (C-4a); 126,2 (C-1'); 128,9 (C-2',6'); 131,8 (C-7); 140,5 (C-8a); 149,8 (C-2); 161,1 (C-4'); 176,9 (C-4) ppm. **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  (%):** 252,1 [M+H] $^+$  (100). **MS (EI $^+$ )  $m/z$**  calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$ : 251,0946; encontrado: 251,0948.

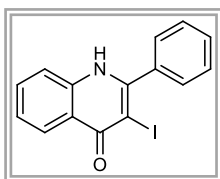
**2-(4-Nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona (21c)**, sólido amarelo, **p.f.** >365 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz; DMSO  $d_6$ ):**  $\delta$  6,46 (d, 1H, H-3,  $J$  1,6 Hz); 7,38 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,3; 7,0 e 8,0 Hz); 7,71 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,3; 7,0 e 8,0 Hz); 7,78 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,0 Hz); 8,13 (d largo, 2H, H-2',6',  $J$  9,0 Hz); 8,11-8,15 (m, 1H, H-5); 8,42 (d largo, 2H, H-3',5',  $J$  9,0 Hz); 11,97 (s, 1H, NH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz; DMSO  $d_6$ ):**  $\delta$  108,6 (C-3); 119,0 (C-8); 123,8 (C-6); 124,1 (C-3',5'); 124,9 (C-5); 125,0 (C-4a); 129,1 (C-2',6'); 132,4 (C-7); 140,3 (C-1'); 140,6 (C-8a); 147,9 (C-2); 148,6 (C-4') ppm. **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  (%):** 267,1 [M+H] $^+$  (100); 289,1 [M+Na] $^+$  (9). **MS (EI $^+$ )  $m/z$**  calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$ : 266,0691; encontrado: 266,0683.

### 1.3. Síntese de 2-aryl-3-iodo-4-quinolonas

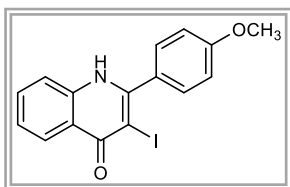
Uma mistura de 2-aryl-4-quinolona **21a-c** (0,13 mmol),  $K_2CO_3$  (58 mg, 0,42 mmol) e iodo (106 mg, 0,42 mmol) em THF seco (10 mL) foi mantida sob agitação à temperatura ambiente, sob atmosfera de nitrogénio, durante 6 horas para o derivado **133a** e **133b** e 5:15 horas para o derivado **133c**. Após este tempo, a mistura reacional foi vertida numa solução saturada de tiosulfato de sódio (20 mL), neutralizou-se com HCl diluído (20%). O sólido obtido foi filtrado, lavado várias vezes com água e recristalizado numa mistura de diclorometano/éter de petróleo. Nos casos em que não houve formação de precipitado fez-se uma extração com acetato de etilo (3x 10 mL), secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se à secura. O resíduo obtido foi recristalizado na mesma mistura de solventes.

**2-Fenil-3-iodoquinolin-4(1H)-ona (133a)**, sólido amarelo acastanhado,  $\eta$  70% (31 mg), **p.f.** 233-236 °C



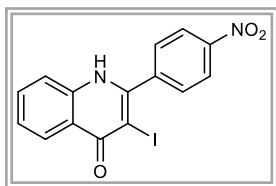
**RMN de  $^1H$  (300,13 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  7,41 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,3; 7,1 e 8,1 Hz); 7,59 (s largo, 5H, H-2',3',4',5',6'); 7,66 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,3; 7,1 e 8,1 Hz); 7,71 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,3 e 8,1 Hz); 8,14 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,1 Hz); 12,33 (s, 1H, NH) ppm. **RMN de  $^{13}C$  (75,47 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  85,9 (C-3); 118,4 (C-8); 120,9 (C-4a); 124,3 (C-6); 125,5 (C-5); 128,3 (C-2',6'); 129,0 (C-3',5'); 129,9 (C-4'); 132,2 (C-7); 137,9 (C-1'); 139,3 (C-8a); 153,1 (C-2); 173,6 (C-4) ppm. **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  (%):** 348,0  $[M+H]^+$  (100); 370,0  $[M+Na]^+$  (72). **MS (EI $^+$ )  $m/z$  calculada para  $C_{15}H_{10}INO$ :** 347,9841; encontrado: 347,9839.

**3-Iodo-2-(4-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (133b)**, sólido branco,  $\eta$  90% (44 mg), **p.f.** 190-192 °C



**RMN de  $^1H$  (300,13 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  3,86 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 7,13 (dlargo, 2H, H-3',5',  $J$  8,7 Hz); 7,40 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,5; 6,7 e 7,9 Hz); 7,52 (dlargo, 2H, H-2',6',  $J$  8,7 Hz); 7,64-7,73 (m, 2H, H-7,8); 8,13 (d largo, 1H, H-5,  $J$  7,9 Hz); 12,23 (s, 1H, NH) ppm. **RMN de  $^{13}C$  (75,47 MHz;  $CDCl_3$ ):**  $\delta$  55,5 (4'-OCH<sub>3</sub>); 86,2 (C-3); 113,7 (C-3',5'); 118,3 (C-8); 120,8 (C-4a); 124,2 (C-6); 125,5 (C-5); 130,2 (C-7); 130,7 (C-2',6'); 132,2 (C-1'); 139,3 (C-8a); 153,0 (C-2); 160,4 (C-4'); 173,7 (C-4) ppm. **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  (%):** 378,0  $[M+H]^+$  (87); 400,0  $[M+Na]^+$  (100). **MS (EI $^+$ )  $m/z$  calculado para  $C_{16}H_{12}INO_2$ :** 376,9913; encontrado: 376,9911.

**3-Iodo-2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona (133c)**, sólido amarelo,  $\eta$  60% (30 mg), **p.f.** 238-240 °C

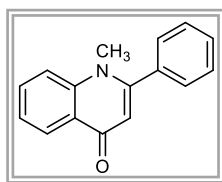


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz; DMSO  $d_6$ ):**  $\delta$  7,44 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,4; 6,9 e 8,1 Hz); 7,64 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,1 Hz); 7,75 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,4; 6,9 e 8,1 Hz); 7,91 (d, 2H, H-2',6',  $J$  9,2 Hz); 8,17 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,4 e 8,1 Hz); 8,48 (d, 2H, H-3',5',  $J$  9,2 Hz); 12,49 (s, 1H, NH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz; DMSO  $d_6$ ):**  $\delta$  85,7 (C-3); 118,4 (C-8); 121,0 (C-4a); 123,6 (C-3',5'); 124,5 (C-6); 125,6 (C-5); 130,9 (C-2',6'); 132,5 (C-7); 139,3 (C-8a); 143,7 (C-1'); 148,2 (C-4'); 151,2 (C-2); 173,5 (C-4) ppm. **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  (%):** 393,0 [M+H] $^+$  (73); 415,0 [M+Na] $^+$  (100). **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{IN}_2\text{O}_3$ :** 392,9731; encontrado: 392,9726

#### 1.4. Síntese de 2-aril-1-metil-4-quinolonas

Método A: À mistura de 2-aril-4-quinolonas **21a-c** (0,23 mmol) em THF seco na hora (20 mL) foi adicionado hidreto de sódio (6 mg; 0,23 mmol) e esteve sob agitação à temperatura ambiente durante 30 minutos. Após este período o balão foi colocado em gelo, adicionou-se um excesso de iodeto de metilo (0,28 mL; 4,6 mmol), retirou-se do gelo e manteve-se a mistura sob agitação durante 6 h. Findo este tempo, verteu-se sobre uma mistura de água (40 mL), gelo (20 g) e trietilamina (4,6 mmol) e acidificou-se com HCl diluído (20%) até pH 5. A fase orgânica foi extraída com acetato de etilo (3 x 50 mL) e procedeu-se ao seu isolamento por cromatografia de camada fina preparativa utilizando uma mistura de eluentes acetato de etilo:hexano (8:2). Foram isoladas as respectivas 2-aril-1-metil-4-quinolonas **140a-b** com rendimentos de 80% (43 mg) e 60% (37 mg), respetivamente, e as 2-aril-4-metoxiquinolinas **6a-c** como produtos secundários.

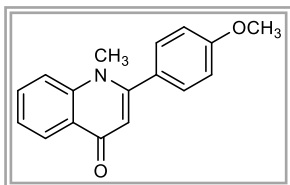
**2-Fenil-1-metilquinolin-4(1H)-ona (140a)**, sólido branco, **p.f.** 105-107 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,62 (s, 3H, 1-NCH $_3$ ); 6,31 (s, 1H, H-3); 7,40-45 (m, 2H, H-2',6'); 7,45 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,3; 7,0 e 8,0 Hz); 7,50-7,53 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,57 (d, 1H, H-8,  $J$  8,0 Hz); 7,73 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,3; 7,0 e 8,0 Hz); 8,52 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  37,3 (1-NCH $_3$ ); 112,7 (C-3); 115,9 (C-8); 123,7 (C-6); 126,8 (C-5); 127,2 (C-4a); 128,6 (C-2',6'); 128,8 (C-3',5'); 129,6 (C-4'); 132,4 (C-7); 135,8 (C-

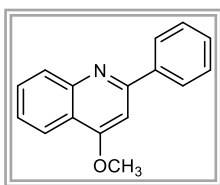
1'); 141,9 (C-8a); 154,7 (C-2); 177,6 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (%): 236,1 [M+H]<sup>+</sup> (73). **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* calculada para C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO: 235,0997; encontrada: 235,0999.

**1-Metil-2-(4-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (140b)**, sólido branco, **p.f.** 142-144 °C



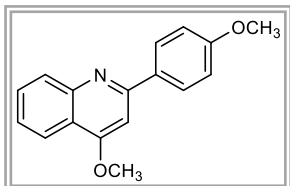
**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 3,65 (s, 3H, 1-NCH<sub>3</sub>); 3,89 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 6,33 (s, 1H, H-3); 7,02 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,8 Hz); 7,36 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,8 Hz); 7,43 (ddlargo, 1H, H-6, *J* 7,0 e 8,3 Hz); 7,56 (dlargo, 1H, H-8, *J* 8,3 Hz); 7,72 (ddd, 1H, H-7, *J* 1,2; 7,0 e 8,3 Hz); 8,51 (dd, 1H, H-5, *J* 1,2 e 8,3 Hz) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (125,77 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 37,3 (1-NCH<sub>3</sub>); 55,4 (4'-OCH<sub>3</sub>); 112,6 (C-3); 114,2 (C-3',5'); 116,0 (C-8); 123,6 (C-6); 126,7 (C-5); 126,74 (C-4a); 128,1 (C-1'); 130,0 (C-2',6'); 132,3 (C-7); 142,0 (C-8a); 154,8 (C-2); 160,5 (C-4'); 177,6 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (%): 266,0 [M+H]<sup>+</sup> (73). **Anal. Calculada** para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>: C, 76,96%; H, 5,70%; N, 5,28%. **Encontrada:** C, 76,74%; H, 5,55%; N, 4,97%.

**2-Fenil-4-metoxiquinolona (6a)**, óleo esbranquiçado, η 7% (4 mg)



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 4,12 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 7,18 (s, 1H, H-3); 7,46-7,55 (m, 4H, H-6,8, 2',6'); 7,71 (ddd, 1H, H-7, *J* 1,3; 7,0 e 8,0 Hz); 8,12 (m, 3H, H-3',4',5'); 8,20 (dd, 1H, H-5, *J* 1,3 e 8,0 Hz) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 55,6 (4-OCH<sub>3</sub>); 98,0 (C-3); 120,3 (C-4a); 121,6 (C-5); 125,4 (C-6); 127,6 (C-3',5'); 128,7 (C-2',6'); 129,1 (C-4'); 129,2 (C-8); 130,9 (C-7); 140,3 (C-1'); 149,1 (C-8a); 158,9 (C-2); 162,8 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (%): 236,1 [M+H]<sup>+</sup> (100).

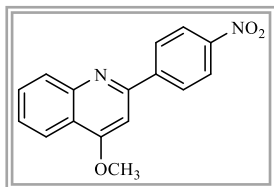
**4-Metoxi-2-(4-metoxifenil)quinolona (6b)**, sólido branco, η 10% (6 mg), **p.f.** 183-184 °C



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 3,89 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 4,11 (s, 3H, 4-OCH<sub>3</sub>); 7,04 (d, 2H, H-3',5', *J* 9,0 Hz); 7,14 (s, 1H, H-3); 7,46 (ddd, 1H, H-6, *J* 1,2; 7,2 e 8,4 Hz); 7,69 (ddd, 1H, H-7, *J* 1,2; 7,2 e 8,4 Hz); 8,08 (d largo, 1H, H-8, *J* 8,4 Hz); 8,09 (d, 2H, H-2',6', *J* 9,0 Hz); 8,17 (dd, 1H, H-5, *J* 1,2 e 8,4 Hz) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 55,4 (4-OCH<sub>3</sub>); 55,6 (4'-OCH<sub>3</sub>); 97,5 (C-3); 114,1 (C-3',5'); 120,1 (C-4a); 121,6 (C-5);

125,1 (C-6); 128,9 (C-2',6'); 129,0 (C-8); 129,9 (C-7); 132,8 (C-1'); 149,0 (C-8a); 158,3 (C-2); 160,7 (C-4'); 162,7 (C-4) ppm.

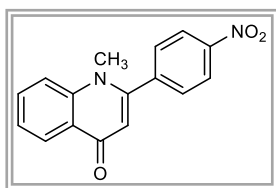
**4-Metoxi-2-(4-nitrofenil)quinolina (6c)**, sólido amarelo,  $\eta$  15% (10 mg), **p.f.** 182-183 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4,17 (s, 3H, 4- $\text{OCH}_3$ ); 7,21 (s, 1H, H-3); 7,55 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,2; 6,9 e 8,3 Hz); 7,76 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,2; 6,9 e 8,3 Hz); 8,12 (brd, 1H, H-8,  $J$  8,3 Hz); 8,23 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,2 e 8,3 Hz); 8,31 (d, 2H, H-2',6',  $J$  9,1 Hz); 8,38 (d, 2H, H-3',5',  $J$  9,1 Hz) ppm **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,9 (4- $\text{OCH}_3$ ); 97,9 (C-3); 120,7 (C-4a); 121,8 (C-5); 124,0 (C-3',5'); 126,3 (C-6); 128,4 (C-2',6'); 129,4 (C-8); 130,5 (C-7); 146,2 (C-1'); 148,3 (C-4'); 149,1 (C-8a); 156,0 (C-2); 163,3 (C-4) ppm. **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$**  calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ : 280,0848; encontrado: 280,0849.

**Método B:** A uma mistura de *N*-(2-acetilfenil)benzamida **17a-c** (0,22 mmol) em THF seco na hora (20 mL) foi adicionado hidreto de sódio (8 mg; 0,32 mmol). A mistura reacional esteve à temperatura ambiente durante 30 minutos, depois foi colocada em gelo e adicionou-se um excesso de iodeto de metilo (20  $\mu\text{L}$ , 0,32 mmol). A mistura reacional esteve sob agitação à temperatura ambiente durante 6-8 h. Após este tempo foi vertida numa mistura de água (40 mL), gelo (20 g) e trietilamina (0,32 mmol) e acidificada com uma solução diluída de HCl até pH 5. A mistura reacional foi extraída com acetato de etilo (3x 20 mL), e a fase orgânica seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado à secura. O resíduo sólido foi purificado por cromatografia de camada fina preparativa utilizando como eluente um mistura de acetato de etilo: hexano 8:2. Foram obtidas as 2-aryl-1-metilquinolin-4(1*H*)-onas **140** com rendimentos de 85% (**140a** – 44 mg), 65% (**140b** – 38 mg) e 65% (**140c** – 40 mg). As 2-aryl-1,3-dimetilquinolin-4(1*H*)-onas **141a-c** foram obtidos como produtos secundários.

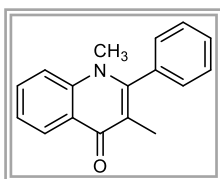
**1-Metil-2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1*H*)-ona (140c)**, sólido amarelo, **p.f.** 276-277 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,61 (s, 3H, 1- $\text{NCH}_3$ ); 6,28 (s, 1H, H-3); 7,48 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,3; 7,2 e 8,1 Hz); 7,57 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,1 Hz); 7,66 (dlargo, 2H, H-2',6',  $J$  8,7 Hz); 7,77 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,3; 7,2 e 8,1 Hz); 8,40 (dlargo, 2H, H-3',5',  $J$  8,7 Hz); 8,51

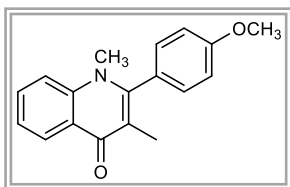
(dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,1 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):** 37,4 (1-NCH<sub>3</sub>); 112,8 (C-3); 115,9 (C-8); 124,2 (C-6); 124,25 (C-3',5'); 126,9 (C-4a); 127,0 (C-5); 129,8 (C-2',6'); 132,9 (C-7); 141,9 (C-1'); 141,90 (C-8a); 148,5 (C-4'); 152,1 (C-2); 177,3 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)**: 281,1 [M+H]<sup>+</sup> (100). **MS (EI<sup>+</sup>)  $m/z$**  calculada para C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 280,0848; encontrada: 280,0856.

**2-Fenil-1,3-dimetilquinolin-4(1H)-ona (141a)**, sólido amarelo claro,  $\eta$  10% (5 mg), **p.f.** 121-123 °C



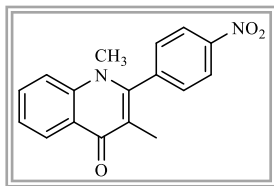
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,87 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>); 3,48 (s, 3H, 1-NCH<sub>3</sub>); 7,27-7,30 (m, 2H, H-2',6'); 7,41 (ddd, 1H, H-6,  $J$  1,4; 7,0 e 8,2 Hz); 7,49-7,55 (m, 4H, H-8, 3',4',5'); 7,69 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,4; 7,0 e 8,2 Hz); 8,57 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,4 e 8,2 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  14,1 (3-CH<sub>3</sub>); 37,2 (1-NCH<sub>3</sub>); 115,4 (C-8); 118,1 (C-3); 123,1 (C-6); 125,0 (C-4a); 126,9 (C-5); 128,4 (C-2',6'); 129,1 (C-4'); 129,2 (C-3',5'); 131,8 (C-7); 135,6 (C-1'); 140,9 (C-8a); 152,2 (C-2); 177,5 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)**: 250,2 [M+H]<sup>+</sup> (100). **MS (EI<sup>+</sup>)  $m/z$**  calculada para C<sub>17</sub>H<sub>15</sub>NO: 249,1154 encontrada: 249,1151.

**1,3-Dimetil-2-(4-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (141b)**, sólido branco,  $\eta$  5% (3 mg), **p.f.** 173-175 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,89 (s, 3H, 3-CH<sub>3</sub>); 3,50 (s, 3H, 1-NCH<sub>3</sub>); 3,90 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 7,06 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,7 Hz); 7,20 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,7 Hz); 7,41 (t, 1H, H-6,  $J$  7,6 Hz); 7,51 (d, 1H, H-8,  $J$  8,4 Hz); 7,68 (dd largo, 1H, H-7,  $J$  7,6 e 8,4 Hz); 8,57 (d, 1H, H-5,  $J$  8,4 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  13,5 (3-CH<sub>3</sub>); 37,2 (1-NCH<sub>3</sub>); 55,4 (4'-OCH<sub>3</sub>); 114,5 (C-3',5'); 115,5 (C-8); 118,6 (C-3); 123,1 (C-6); 125,0 (C-4a); 127,0 (C-5); 127,8 (C-1'); 129,8 (C-2',6'); 131,8 (C-7); 141,0 (C-8a); 152,1 (C-2); 160,0 (C-4'); 177,4 (C-4) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  (%)**: 280,1 [M+H]<sup>+</sup> (100). **MS (EI<sup>+</sup>)  $m/z$**  calculada para C<sub>18</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: 279,1259; encontrado: 279,1258.

**1,3-Dimetil-2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona (141c)**, sólido amarelo,  $\eta$  10% (6 mg), **p.f.** 174-176 °C

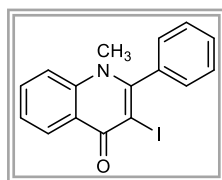


**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,84 (s, 3H, 3- $\text{CH}_3$ ); 3,47 (s, 3H, 1- $\text{NCH}_3$ ); 7,44 (dd largo, 1H, H-6,  $J$  7,0 e 8,1 Hz); 7,48 (d, 1H, H-8,  $J$  8,1 Hz); 7,54 (d, 2H, H-2',6',  $J$  9,0 Hz); 7,72 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,3; 7,0 e 8,1 Hz); 8,45 (d, 2H, H-3',5',  $J$  9,0 Hz); 8,56 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,3 e 8,1 Hz). **RMN de  $^{13}\text{C}$  (125,77 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  13,3 (3- $\text{CH}_3$ ); 37,4 (1- $\text{NCH}_3$ ); 115,4 (C-8); 118,0 (C-3); 123,6 (C-6); 124,6 (C-3',5'); 125,0 (C-4a); 127,1 (C-5); 129,9 (C-2',6'); 132,4 (C-7); 141,0 (C-8a); 141,8 (C-1'); 148,2 (C-4'); 149,4 (C-2); 177,3 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%)**: 295,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100).

### 1.5. Síntese de 2-aril-3-iodo-1-metil-4-quinolonas

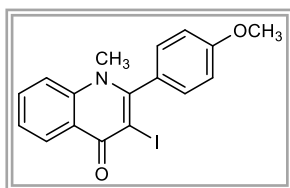
A uma solução da 2-aril-1-metil-4-quinolona **140a-c** adequada (0,30 mmol) em acetonitrilo (5,0 mL) adicionou-se CAN (16,4 mg; 0,030 mmol) seguido de iodo (83,8 mg; 0,33 mmol). A mistura reacional esteve sob agitação a 85 °C durante 3h. Passado este tempo foi vertida numa solução saturada de tiosulfato de sódio e ficou sob agitação durante aproximadamente 30 minutos. O sólido obtido foi filtrado, dissolvido em diclorometano e o solvente evaporado à secura. Por cromatografia de camada fina preparativa purificaram-se as 2-aril-3-iodo-1-metil-4-quinolonas **142a-c**, utilizando uma mistura de eluentes acetato de etilo: éter de petróleo (3:7).

**2-Fenil-3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (142a)**, sólido bege,  $\eta$  90% (97 mg), **p.f.** 228-229 °C



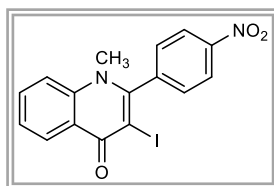
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,61 (s, 3H, 1- $\text{NCH}_3$ ); 7,29-7,32 (m, 2H, H-2',6'); 7,48 (t, 1H, H-6,  $J$  7,0 Hz); 7,54-7,62 (m, 4H, H-8,3',4',5'); 7,75 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,6; 7,0 e 8,2 Hz); 8,58 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,6 e 8,2 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (500,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  39,1 (1- $\text{NCH}_3$ ); 75,8 (C-3); 115,6 (C-8); 123,0 (C-4a); 124,6 (C-6); 128,1 (C-5); 128,3 (C-2',6'); 129,2 (C-3',5'); 129,7 (C-4'); 132,6 (C-7); 139,5 (C-1'); 140,8 (C-8a); 155,3 (C-2); 174,9 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%)** 362,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100); 384,0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (60). **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$**  calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{INO}$ : 360,9964; encontrado: 360,9967

**3-Iodo-1-metil-2-(4-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (142b)**, sólido amarelo,  $\eta$  90% (105 mg), **p.f.** 186-188 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,62 (s, 3H, 1- $\text{NCH}_3$ ); 3,90 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 7,08 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,7 Hz); 7,22 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,7 Hz); 7,46 (t, 1H, H-6,  $J$  7,2 Hz); 7,55 (d, 1H, H-8,  $J$  8,2 Hz); 7,74 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,2; 7,2 e 8,2 Hz); 8,56 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,2 e 8,2 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  39,0 (1- $\text{NCH}_3$ ); 55,2 (4'- $\text{OCH}_3$ ); 89,9 (C-3); 114,3 (C-3',5'); 115,5 (C-8); 122,8 (C-4a); 124,3 (C-6); 127,8 (C-5); 129,6 (C-2',6'); 131,7 (C-1'); 132,4 (C-7); 140,7 (C-8a); 155,1 (C-2); 160,2 (C-4'); 174,0 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%):** 392,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100); 414,0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (42). **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{INO}_2$ :** 391,0069; encontrado: 391,0068

**3-Iodo-1-metil-2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona (142c)**, sólido amarelo,  $\eta$  93% (113 mg), **p.f.** 255-257 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,60 (s, 3H, 1- $\text{NCH}_3$ ); 7,53 (t, 1H, H-6,  $J$  7,2 Hz); 7,55 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,7 Hz); 7,58 (dlargo, 1H, H-8,  $J$  8,1 Hz); 7,79 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,4; 7,2 e 8,1 Hz); 8,47 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,7 Hz); 8,57 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,4 e 8,1 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  39,2 (1- $\text{NCH}_3$ ); 88,6 (C-3); 115,5 (C-8); 123,0 (C-4a); 124,7 (C-2',6'); 125,0 (C-6); 128,1 (C-5); 129,9 (C-3',5'); 133,1 (C-7); 140,8 (C-8a); 144,9 (C-1'); 148,5 (C-4'); 152,7 (C-2); 173,8 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%):** 407,0  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (100); 429,0  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (52). **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{IN}_2\text{O}_3$ :** 405,9814; encontrado: 405,9816.

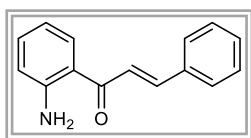
## 1.6. Síntese de 2'-aminocalconas

Num reator de fundo redondo contendo a 2'-aminoacetofenona (8,22 mmol) em THF seco (20,0 mL) foi adicionado NaH (24,7 mmol). A mistura esteve sob agitação à temperatura ambiente durante aproximadamente 15 minutos, sendo adicionado de seguida o benzaldeído apropriado (16,4 mmol). A mistura reacional esteve sob irradiação com micro-ondas a 50 W durante 20 minutos para os derivados **35b**, **35c** e 90 minutos para **35a**. O consumo do reagente de partida foi controlado por tlc. A mistura reacional foi vertida sobre uma mistura de água (40 mL) e gelo (50 g) e acidificada com uma solução diluída de HCl (20%) para valores de pH 4. O sólido obtido foi filtrado, dissolvido em diclorometano, e a



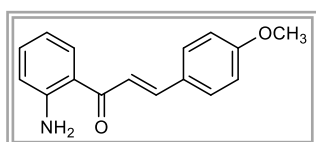
solução resultante seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado à secura. Por recristalização em etanol obtiveram-se as 2'-aminocalconas pretendidas.

**2'-Aminocalcona (35a)**, sólido amarelo,  $\eta$  75%<sup>27b</sup>



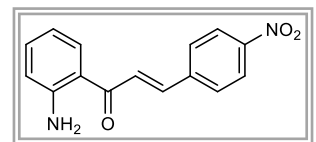
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):** 6,34 (s, 2H, 2'- $\text{NH}_2$ ); 6,68-6,73 (m, 2H, H-5',3'); 7,30 (dd largo, 1H, H-4',  $J$  7,2 e 8,2 Hz); 7,40-7,45 (m, 3H, H-3,4,5); 7,62 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  15,5 Hz); 7,62-7,65 (m, 2H, H-2,6); 7,75 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  15,5 Hz); 7,87 (d, 1H, H-6',  $J$  8,2 Hz) ppm.

**2'-Amino-4-metoxicalcona (35b)**, óleo laranja,  $\eta$  70%<sup>27b</sup>



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,85 (s, 3H, 4- $\text{OCH}_3$ ); 6,30 (slargo, 2H, 2'- $\text{NH}_2$ ); 6,65-7,74 (m, 2H, H-3',5'); 6,93 (d, 2H, H-3,5,  $J$  8,7 Hz); 7,30 (dd largo, 1H, H-4',  $J$  7,4 e 8,1 Hz); 7,50 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  15,5 Hz); 7,59 (d, 2H, H-2,6,  $J$  8,7 Hz); 7,72 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  15,5 Hz); 7,86 (d, 1H, H-6',  $J$  8,1 Hz) ppm.

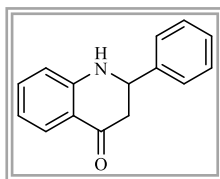
**2'-Amino-4-nitrocalcona (35c)**, sólido laranja,  $\eta$  68%<sup>27b</sup>



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,41 (slargo, 2H, 2'- $\text{NH}_2$ ); 6,72 (t, 1H, H-5',  $J$  7,7 Hz); 6,73 (d, 1H, H-3',  $J$  8,1 Hz); 7,33 (t, 1H, H-4',  $J$  7,7 Hz); 7,74 (s, 2H, H- $\alpha$ , $\beta$ ); 7,77 (d, 2H, H-2,6,  $J$  8,7 Hz); 7,85 (d, 1H, H-6',  $J$  8,1 Hz); 8,28 (d, 2H, H-3,5,  $J$  8,7 Hz) ppm.

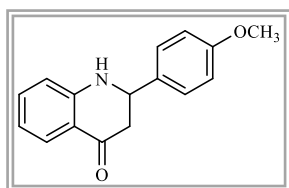
## 1.7. Síntese de 2-aril-2,3-di-hidro-4-quinolonas

Num almofariz mistura-se a 2'-aminocalcona (0,1 g) e o montmorilonite K10 (1,0 g). A mistura foi colocado num reator e irradiada com micro-ondas a uma potência constante de 400 W durante 20 minutos para os derivados **36b** e **36c** e 900 W durante 30 minutos para o derivado **36a**. A mistura reacional foi filtrada sobre celite utilizando acetato de etilo para arrastar o composto pretendido. O solvente foi evaporado no evaporador rotativo obtendo-se os compostos sob a forma de sólido laranja ou óleo amarelo.<sup>27b</sup>

**2-Fenil-2,3-di-hidroquinolin-4(1H)-ona (36a)**, óleo amarelo,  $\eta$  80%

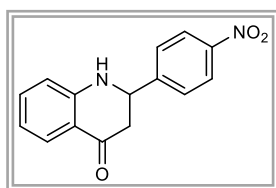
$J$  7,9 Hz) ppm.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,78 (dd, 1H, H-3<sub>cis</sub>,  $J$  4,0 e 16,2 Hz); 2,87 (dd, 1H, H-3<sub>trans</sub>,  $J$  13,3 e 16,2 Hz); 4,52 (s, 1H, 1-NH); 4,76 (dd, 1H, H-2,  $J$  4,0 e 13,3 Hz); 6,71 (d, 1H, H-8,  $J$  7,9 Hz); 6,80 (t, 1H, H-6,  $J$  7,5 Hz); 7,32-7,48 (m, 6H, H-7, 2',3',4',5',6'); 7,88 (d, 1H, H-5,

**2,3-Di-hidro-2-(4-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (36b)**, óleo amarelo,  $\eta$  84%

H-5,  $J$  7,9 Hz) ppm.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,74 (dd, 1H, H-3<sub>cis</sub>,  $J$  3,7 e 16,2 Hz); 2,85 (dd, 1H, H-3<sub>trans</sub>,  $J$  13,7 e 16,2 Hz); 3,83 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 4,46 (s, 1H, 1-NH); 4,70 (dd, 1H, H-2,  $J$  3,7 e 13,7 Hz); 6,70 (d, 1H, H-8,  $J$  7,9 Hz); 6,79 (t, 1H, H-6,  $J$  7,5 Hz); 6,93 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,7 Hz); 7,34 (t, 1H, H-7,  $J$  7,5 Hz); 7,38 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,7 Hz); 7,87 (d, 1H, H-5,  $J$  7,9 Hz) ppm.

**2,3-Di-hidro-2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona (36c)**, sólido laranja,  $\eta$  52%

8,0 Hz); 8,28 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,6 Hz) ppm.

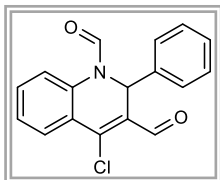
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  2,83-2,88 (m, 2H, H-3<sub>trans</sub>, H-3<sub>cis</sub>); 4,54 (slargo, 1H, 1-NH); 4,91 (dd, 1H, H-2,  $J$  7,3 e 9,8 Hz); 6,77 (d, 1H, H-8,  $J$  8,0 Hz); 6,86 (t, 1H, H-6,  $J$  7,6 Hz); 7,40 (t, 1H, H-7,  $J$  7,6 Hz); 7,67 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,6 Hz); 7,89 (d, 1H, H-5,  $J$

## 1.8. Síntese de 2-aryl-4-cloro-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeído

Num banho de gelo adicionou-se  $\text{POCl}_3$  (0,80 mmol ou 0,50 mmol) a DMF seca (10 mL) e deixou-se sob agitação em atmosfera de azoto durante aproximadamente 15 minutos. Após este período foi adicionada as 2-aryl-2,3-di-hidro-4-quinolona apropriadas **36** em dicloroetano e a reação esteve sob agitação entre 40 - 60°C durante 1,5 h ou 2 h (ver Tabela 4, página 234). Findo este tempo a mistura reacional foi vertida em água (50 mL) e gelo (30 g), o pH foi acertado para valores de 5 utilizando uma solução saturada de  $\text{NaHCO}_3$  ou  $\text{KHCO}_3$ . O sólido obtido foi filtrado, dissolvido em diclorometano (50 mL) e a fase orgânica foi lavada com água (3 x 50 mL). A fase orgânica foi evaporada e por cromatografia de

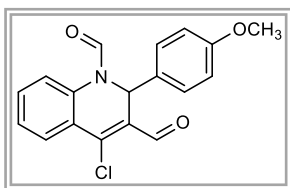
camada fina preparativa utilizando misturas apropriadas de eluente, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/éter de petróleo obteve-se os compostos desejados **143a** (18 mg, 60%), **143b** (23 mg, 70%) e **143c** (14 mg, 40%).

**4-Cloro-2-fenil-1,2-di-hidroquinolina-1,3-dicarbaldeído (143a)**, sólido amarelo pastoso



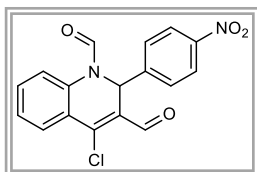
**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 6,94 (s, 1H, H-2); 7,09-7,20 (m, 6H, H-2',3',4',5',6',8); 7,36 (t, 1H, H-6, *J* 7,6 Hz); 7,49 (t, 1H, H-7, *J* 7,6 Hz); 8,00 (d, 1H, H-5, *J* 7,8 Hz); 8,70 (s, 1H, NCHO); 10,32 (s, 1H, 3-CHO) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 50,6 (C-2); 118,4 (C-8); 126,0 (C-6); 127,1 (C-3',4'); 127,7 (C-5); 128,5 (C-4'); 128,7 (C-2',6'); 131,0 (C-3); 133,2 (C-1'); 133,4 (C-7); 136,8 (C-4a); 137,2 (C-8a); 142,9 (C-4); 160,6 (1-NCHO); 187,8 (3-CHO) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* (%):** 320,0 <sup>35</sup>Cl [M+Na]<sup>+</sup> (100).

**4-Cloro-1,2-di-hidro-2-(4-metoxifenil)quinolina-1,3-dicarbaldeído (143b)**, sólido amarelo



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 3,71 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 6,72 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,6 Hz); 6,88 (s, 1H, H-2); 7,12 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,6 Hz); 7,11-7,15 (m, 1H, H-8); 7,36 (t, 1H, H-6, *J* 7,7 Hz); 7,48 (t, 1H, H-7, *J* 7,7 Hz); 8,00 (d, 1H, H-5, *J* 7,8 Hz); 8,69 (s, 1H, NCHO); 10,30 (s, 1H, CHO) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 50,2 (C-2); 55,2 (4'-OCH<sub>3</sub>); 114,0 (C-3',5'); 118,4 (C-8); 126,0 (C-6); 127,4 (C-4a); 127,6 (C-5); 128,5 (C-2',6'); 129,5 (C-1'); 131,7 (C-3); 133,4 (C-7); 136,7 (C-8a); 142,8 (C-4); 159,6 (C-4'); 160,5 (1-NCHO); 187,8 (3-CHO) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* (%):** 350,1 Cl<sup>35</sup> [M+Na]<sup>+</sup> (100); 352,1 Cl<sup>37</sup> [M+Na]<sup>+</sup> (40).

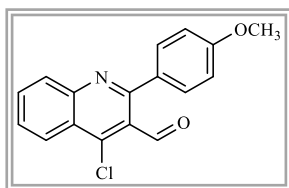
**4-Cloro-1,2-di-hidro-2-(4-nitrofenil)quinolina-1,3-dicarbaldeído (143c)**, sólido amarelo alaranjado, p.f. 151-153 °C



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 7,00 (s, 1H, H-2); 7,19 (d, 1H, H-8, *J* 7,9 Hz); 7,37 (d, 2H, H-2',6', *J* 8,8 Hz); 7,42 (t, 1H, H-6, *J* 7,6 Hz); 7,54 (t, 1H, H-7, *J* 7,6 Hz); 8,03 (d, 1H, H-5, *J* 7,9 Hz); 8,07 (d, 2H, H-3',5', *J* 8,8 Hz); 8,72 (s, 1H, 1-NCHO); 10,33 (s, 1H, 3-CHO) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 50,5 (C-2); 118,4 (C-8); 123,8 (C-4a); 124,0 (C-3',5'); 126,5 (C-6); 128,0 (C-5); 128,1 (C-2',6'); 130,0 (C-3); 134,0 (C-7); 136,3 (C-8a);

144,0 (C-4); 144,1 (C-1'); 147,8 (C-4'); 160,6 (1-NCHO); 187,6 (3-CHO) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (%): 343,1 Cl<sup>35</sup> [M+H]<sup>+</sup> (15); 381,3 Cl<sup>35</sup> [M+K]<sup>+</sup> (100); 383,0 Cl<sup>37</sup> [M+K]<sup>+</sup> (15). **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* calculada para C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>Cl<sup>35</sup>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 342,0407; encontrado: 342,0415. Calculada para C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>Cl<sup>37</sup>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>: 344,0378; encontrada: 344,0391.

**4-Cloro-2-(4-metoxifenil)quinolina-3-carbaldeído (144b)**, óleo amarelo, η 7% (2 mg)

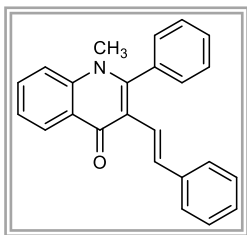


**RMN de <sup>1</sup>H (500,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 3,89 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 7,06 (d, 2H, H-3',5', *J* 5,2 Hz); 7,59 (d, 2H, H-2',6', *J* 5,2 Hz); 7,71 (ddlargo, 1H, H-6, *J* 4,2 e 5,1 Hz); 7,89 (ddlargo, 1H, H-7, *J* 4,2 e 5,1 Hz); 8,19 (d, 1H, H-8, *J* 5,1 Hz); 8,44 (d, 1H, H-5, *J* 5,1 Hz); 10,22 (s, 1H, 3-CHO) ppm. **RMN <sup>13</sup>C (125,76 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 55,5 (4'-OCH<sub>3</sub>); 114,3 (C-3',5'); 125,1 (C-3); 125,4 (C-5); 125,9 (C-4a); 128,1 (C-6); 129,8 (C-8); 130,4 (C-1'); 131,6 (C-2',6'); 132,5 (C-7); 144,2 (C-4); 148,9 (C-8a); 159,1 (C-2); 160,9 (C-4'); 190,6 (3-CHO) ppm.

## 1.9. Síntese das (*E*)-2-aril-3-estiril-1-metil-4-quinolonas

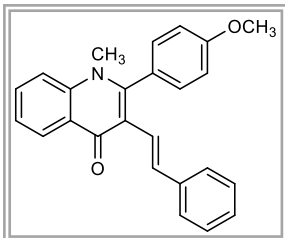
Sob irradiação com micro-ondas: A uma mistura de 2-aril-3-iodo-1-metil-4-quinolona adequada **142** (0,10 mmol), trifenilfosfina (3,0 mg, 0,010 mmol), trietilamina (13,9 μL; 0,10 mmol), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (5,8 mg; 0,005 mmol) e *N*-metilpirrolidona (6,0 mL), adicionou-se estireno (48,4 μL; 0,42 mmol). A mistura foi irradiada no vaso aberto durante 30 minutos a 100 °C. Após este tempo a mistura reacional foi arrefecida e vertida sobre uma mistura de gelo (20 g) e água (40 mL), extraída com éter etílico (3 x 30 mL) e lavada 3 vezes com água (3 x 50 mL). Por cromatografia de camada fina preparativa usando uma mistura de solventes diclorometano:hexano (7:3) foi possível isolar as 2-aril-3-estiril-1-metil-4-quinolonas **54** com bons rendimentos.

**(E)-2-Fenil-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (54a)**, sólido amarelo,  $\eta$  80% (27 mg), **p.f.** 110-113 °C



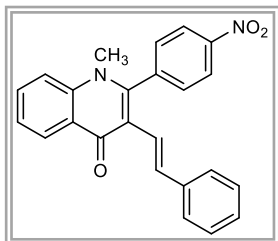
**RMN de  $^1\text{H}$  (500,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,53 (s, 3H, 1- $\text{NCH}_3$ ); 6,41 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,1 Hz); 7,11-7,12 (m, 1H, H-4''); 7,16-7,20 (m, 4H, H-2'',3'',5'',6''); 7,35-7,37 (m, 2H, H-2',6'); 7,46 (dd, 1H, H-6,  $J$  7,0 e 8,0 Hz); 7,54 (d, 1H, H-8,  $J$  8,0 Hz); 7,50-7,60 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,70 (dt, 1H, H-7,  $J$  7,0 e 8,0 Hz); 8,17 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,1 Hz); 8,63 (d, 1H, H-5,  $J$  8,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  37,6 (1- $\text{NCH}_3$ ); 115,6 (C-8); 117,6 (C-3); 123,5 (C- $\alpha$ ); 123,7 (C-6); 125,9 (C-3'',5''); 126,4 (C-4''); 127,1 (C-5); 128,1 (C-2'',6''); 128,3 (C-4a); 128,9 (C-3',5'); 129,1 (C-2',6'), 129,4 (C-4'); 130,7 (C- $\beta$ ); 131,8 (C-7); 134,8 (C-1'); 139,0 (C-1''); 140,0 (C-8a); 152,9 (C-2); 177,2 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%)**: 338,1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (73). **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$**  calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{NO}$ : 337,1467; encontrado: 337,1465.

**(E)-3-(2-Fenilvinil)-1-metil-2-(4-metoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (54b)**, sólido amarelo,  $\eta$  57% (21 mg), **p.f.** 140-141 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,52 (s, 3H, 1- $\text{NCH}_3$ ); 3,92 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 6,47 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,1 Hz); 7,08 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,7 Hz); 7,12-7,14 (m, 1H, H-4''); 7,21-7,26 (m, 4H, H-2'',3'',5'',6''); 7,26 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,7 Hz); 7,44 (t, 1H, H-6,  $J$  7,3 Hz); 7,51 (d, 1H, H-8,  $J$  8,3 Hz); 7,67 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,2; 7,3 e 8,3 Hz); 8,22 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,1 Hz); 8,61 (dd, 1H, H-5,  $J$  1,2 e 8,3 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  37,8 (1- $\text{NCH}_3$ ); 55,4 (4'- $\text{OCH}_3$ ); 114,5 (C-3',5'); 115,8 (C-8); 118,0 (C-3); 123,7 (C-6); 123,9 (C- $\alpha$ ); 126,1 (C-2'',6''); 126,51 (C-1'); 126,54 (C-4''); 127,06 (C-4a); 127,13 (C-5); 128,3 (C-3'',5''); 130,5 (C-2',6'); 130,7 (C- $\beta$ ); 131,9 (C-7); 139,3 (C-1''), 140,1 (C-8a); 153,1 (C-2); 160,1 (C-4'); 176,6 (C-4) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%)**: 368,2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100). **MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$**  calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ : 367,1572; encontrado: 367,1572.

**(E)-3-(2-Fenilvinil)-1-metil-2-(4-nitrofenil)quinolin-4(1H)-ona (54c)**, sólido amarelo,  $\eta$  71% (27 mg), p.f. 218-220 °C



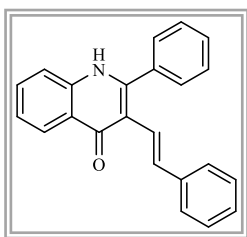
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,49 (s, 3H, 1- $\text{NCH}_3$ ); 6,23 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,0 Hz); 7,13-7,24 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,49 (t, 1H, H-6,  $J$  7,5 Hz); 7,50 (d, 1H, H-8,  $J$  8,1 Hz); 7,62 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,6 Hz); 7,72 (t, 1H, H-7,  $J$  7,5 Hz); 8,15 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,0 Hz); 8,47 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,6 Hz); 8,60 (d, 1H, H-5,  $J$  8,1 Hz) ppm.

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  37,9 (1- $\text{NCH}_3$ ); 115,6 (C-8); 117,7 (C-3); 122,2 (C- $\alpha$ ); 124,2 (C-6); 124,5 (C-3',5'); 126,1 (C-2'',6''); 126,5 (C-4a); 127,2 (C-5); 127,3 (C-4''); 128,5 (C-3'',5''); 130,6 (C-2',6'); 132,4 (C- $\beta$ ); 132,43 (C-7); 138,5 (C-1''); 140,1 (C-8a); 141,4 (C-1'); 148,3 (C-4'); 149,8 (C-2); 176,4 (C-4) ppm. **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  (%):** 383,1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100). **Anal. Calculada** para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$ : C, 75,38%; H, 4,74%; N, 7,33%. Encontrada: C, 75,13%; H, 4,89%; N, 7,34%.

### 1.10. Síntese da (E)-2-fenil-3-(2-fenilvinil)quinolin-4(1H)-ona

A 2-fenil-3-iodoquinolin-4(1H)-ona **133a** (37 mg, 0,10 mmol), trifetilfosfina (3 mg, 0,010 mmol), trietilamina (13,9  $\mu\text{L}$ ; 0,10 mmol),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (5,8 mg; 0,005 mmol) e *N*-metilpirrolidona (6 mL), adicionou-se estireno (48,4  $\mu\text{L}$ ; 0,42 mmol). A mistura foi irradiada no vaso aberto durante 30 minutos a 100 °C. Após este tempo a mistura reacional foi arrefecida e vertida sobre gelo (20 g) e água (40 mL), extraída com éter etílico (3 x 30 mL) e lavada 3 vezes com água (3 x 50 mL). Por cromatografia de camada fina preparativa usando diclorometano como eluente, foi possível isolar a (E)-2-fenil-3-(2-fenilvinil)quinolin-4(1H)-ona **158a**.

**(E)-2-Fenil-3-(2-fenilvinil)quinolin-4(1H)-ona (150a)**, sólido amarelado,  $\eta$  10% (3 mg), p.f. 245-247 °C



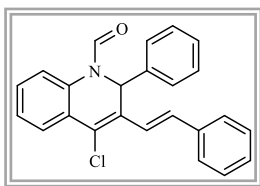
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,78 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,2 Hz); 7,10-7,24 (m, 5H, H-2'',3'',4'',5'',6''); 7,34 (ddlargo, 1H, H-6,  $J$  7,0 e 8,1 Hz); 7,46-7,49 (m, 3H, H-8,2',6'); 7,52-7,61 (m, 4H, H-7, 3',4',5'); 8,11 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,2 Hz); 8,39 (d, 1H, H-5,  $J$  8,1 Hz); 9,23 (s, 1H, 1-NH) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  116,0 (C-3); 117,3 (C-8); 122,5 (C- $\alpha$ ); 123,9 (C-6); 125,3 (C-4a); 126,2 (C-3'',5''); 126,6 (C-5);

126,8 (C-4''); 128,4 (C-2'',6''); 128,9 (C-2',6'); 129,2 (C-3',5'); 130,0 (C-4'); 131,4 (C-β); 131,8 (C-7); 135,1 (C-1'); 138,1 (C-8a); 139,1 (C-1''); 149,2 (C-2); 177,6 (C-4) ppm. **MS** (**ESI**<sup>+</sup>) *m/z* (%): 324.1 [M+H]<sup>+</sup> (100).

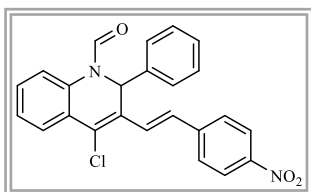
### 1.11. Síntese de (*E*)-2-*aril*-4-*cloro*-3-*estiril*-1,2-*di*-*hidroquinolina*-1-*carbaldeídos*

Num balão previamente seco na estufa foi colocado o haleto de fósfonio apropriado (**64a-c**, 80 mg, 0,20 mmol) em THF seco na hora (20 mL) e adicionou-se hidreto de sódio (6 mg, 0,20 mmol). A mistura esteve sob refluxo durante o período de tempo adequado (Tabela 13, página 259). Findo o tempo necessário para formação do ileto foi adicionada à mistura reacional o derivado formilado apropriado **143** (0,07 mmol). A mistura reacional foi deixada sob refluxo ou mantida à temperatura ambiente durante o tempo apropriado para cada derivado (Tabela 13, página 259). Após este tempo, a mistura reacional foi arrefecida, vertida sobre água (40 mL) e gelo (50 g), o pH foi ajustado para 3 com ácido clorídrico diluído. Extraíu-se a mistura reacional com acetato de etilo (3 x 20 mL), o solvente foi seco utilizando sulfato de sódio anidro e evaporado à secura no evaporador. As purificações foram feitas por cromatografia de camada fina preparativa utilizando misturas apropriadas de solventes com hexano e diclorometano.

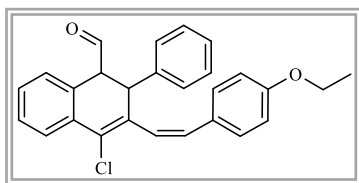
(*E*)-4-*Cloro*-2-*fenil*-3-(2-*fenilvinil*)-1,2-*di*-*hidroquinolina*-1-*carbaldeído* (**145a**), sólido amarelo, η 44% (11 mg), **p.f.** 72-74 °C



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 6,80 (d, 1H, H-β, *J* 16,4 Hz); 6,97 (s, 1H, H-2); 7,02-7,05 (m, 1H, H-8); 7,20-7,35 (m, 10H, H-6,7,3',4',5',2'',3'',4'',5'',6''); 7,46 (m, 2H, H-2',6'); 7,57 (d, 1H, H-α, *J* 16,4 Hz); 7,81-7,84 (m, 1H, H-5); 8,68 (s, 1H, 1-NCHO) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>):** δ 52,2 (C-2); 118,2 (C-8); 123,1 (C-β); 126,0 (C-5); 126,2 (C-6); 126,5 (C-4a); 127,0 (C-4); 127,1 (C-2',6'); 127,5 (C-2'',6''); 128,3 (C-4'); 128,6 (C-4''); 128,8 (C-3',5',3'',5''); 129,6 (C-7); 131,4 (C-1'); 133,6 (C-α); 134,1 (C-3); 136,5 (C-1''); 137,2 (C-8a); 161,0 (1-NCHO) ppm. **MS** (**ESI**<sup>+</sup>) *m/z* (%): 394,1 <sup>35</sup>Cl [M+Na]<sup>+</sup> (100), 396,1 <sup>37</sup>Cl [M+Na]<sup>+</sup> (38). **MS** (**ESI**<sup>+</sup>) *m/z* calculada para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>ClNO: 372,1150; encontrado: 372,1148.

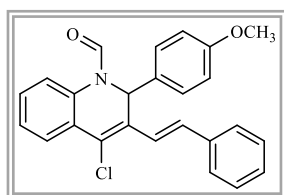
**(E)-4-Cloro-2-fenil-1,2-di-hidro-3-(4-nitrofenilvinil)quinolina-1-carbaldeído (145b)**sólido laranja,  $\eta$  40% (12 mg), **p.f.** 243,5-245,3 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,81 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,4 Hz); 6,96 (s, 1H, H-2); 7,04-7,07 (m, 1H, H-8); 7,23-7,32 (m, 7H, H-6,7, 2',3',4',5',6'); 7,59 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,8 Hz); 7,71 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,4 Hz); 7,85-7,88 (m, 1H, H-5); 8,19 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,8 Hz); 8,67 (s, 1H, 1-NCHO) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  52,1 (C-2); 118,3 (C-8); 124,1 (C-3'',5''); 125,9 (C-4a); 126,2 (C-6); 126,7 (C-5); 127,2 (C- $\beta$ ); 127,3 (C-4); 127,4 (C-2'',6'', 2',6'); 128,6 (C-4'); 128,7 (C-3',5'); 129,1 (C-3); 130,4 (C-7); 130,7 (C- $\alpha$ ); 134,3 (C-8a); 136,8 (C-1'); 142,9 (C-1''); 147,2 (C-4''); 161,0 (1-NCHO) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%):** 417,1  $[\text{M}+\text{H}]^+$  (28); 439,1  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  (28). **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_3$ :** 417,0996; encontrada: 417,0998.

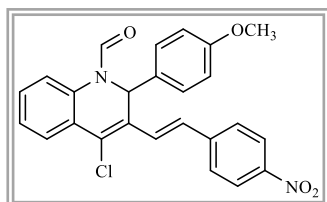
**(Z)-4-Cloro-3-(4-etoxifenilvinil)-2-fenil-1,2-di-hidroquinolina-1-carbaldeído (146c),**  
óleo esbranquiçado

**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,42 (t, 3H, 4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7,0 Hz); 4,05 (q, 2H, 4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>,  $J$  7,0 e 13,9 Hz); 6,24 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  12,1 Hz); 6,51 (s, 1H, H-2); 6,65 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  12,1 Hz); 6,83 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  Hz); 7,00-7,03 (m, 1H, H-8); 7,07-7,09 (m, 2H, H-2',6'); 7,15-7,19 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,24-7,29 (m, 4H, H-2'',6'',6,7); 7,78-7,81 (m, 1H, H-5); 8,64 (s, 1H, 1-NCHO) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  14,8 (4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 54,6 (C-2); 63,4 (4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 114,7 (C-3'',5''); 117,7 (C-8); 122,8 (C- $\alpha$ ); 123,1 (C-); 125,6 (C-5); 125,7 (C-6); 126,4 (C-1''); 126,5 (C-4); 127,4 (C-2',6'); 128,2 (C-4'); 128,6 (C-3',5'); 128,7 (C-); 129,5 (C-7); 130,0 (C-2'',6''); 130,1 (C-3); 133,6 (C-4a); 133,9 (C- $\beta$ ); 134,4 (C-8a); 138,1 (C-1'); 158,9 (C-4''); 160,3 (1-NCHO) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{ClNO}_2$ :** 416,1412; encontrado: 416,11411.



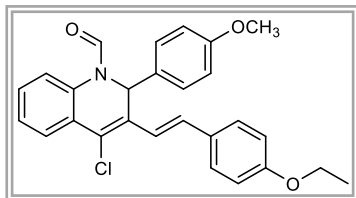
**(E)-4-Cloro-3-(2-fenilvinil)-1,2-di-hidro-2-(4-metoxifenil)quinolina-1-carbaldeído****(145d)**, sólido branco,  $\eta$  46% (13 mg), **p.f.** 173-175 °C

**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,72 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 6,74 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,8 Hz); 6,79 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,4 Hz); 6,91 (s, 1H, H-2); 7,01-7,04 (m, 1H, H-8); 7,21 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,8 Hz); 7,22-7,28 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,33 (t, 2H, H-6,7,  $J$  7,3 Hz); 7,45-7,48 (m, 2H, H-2'',6''); 7,54 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,4 Hz); 7,8-7,84 (m, 1H, H-5); 8,67 (s, 1H, 1-NCHO) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  51,9 (C-2); 55,2 (4'- $\text{OCH}_3$ ); 114,1 (C-3',5'); 118,2 (C-8); 123,0 (C- $\beta$ ); 125,9 (C-6); 126,2 (C-5); 126,5 (C-4a); 126,8 (C-4); 127,0 (C-3'',5''); 128,6 (C-4''); 128,7 (C-2',6'); 128,8 (C-2'',6''); 129,5 (C-1'); 131,5 (C-3); 133,5 (C- $\alpha$ ); 134,0 (C-8a); 136,6 (C-1''); 159,4 (C-4'); 160,9 (1-NCHO) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )**  $m/z$  (%): 424,1  $^{35}\text{Cl}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (100); 426,1  $^{37}\text{Cl}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (37). **MS ( $\text{ESI}^+$ )**  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2$ : 402,1255; encontrada: 402,1253.

**(E)-4-Cloro-1,2-di-hidro-2-(4-metoxifenil)-3-[2-(4-nitrofenilvinil)]quinolina-1-carbaldeído (145e)**, sólido amarelo,  $\eta$  53% (17 mg), **p.f.** 209-211 °C

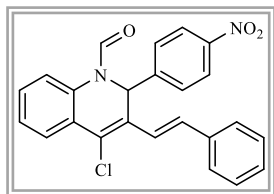
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,72 (4'- $\text{OCH}_3$ ); 6,76 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,7 Hz); 6,80 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,1 Hz); 6,90 (s, 1H, H-2); 7,04-7,07 (m, 1H, H-8); 7,20 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,7 Hz); 7,29-7,32 (m, 2H, H-6,7); 7,58 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  8,7 Hz); 7,69 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,1 Hz); 7,84-7,88 (m, 1H, H-5); 8,18 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,7 Hz); 8,67 (s, 1H, 1-NCHO) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  51,8 (C-2); 55,2 (C-4'); 114,2 (C-3',5'); 118,3 (C-8); 124,1 (C-3'',5''); 126,0 (C-4a); 126,1 (C-6); 126,6 (C-5); 127,2 (C- $\beta$ ); 127,4 (C-2',6'); 128,7 (C-2'',6''); 128,9 (C-1'); 129,6 (C-4); 130,4 (C-7); 130,6 (C- $\alpha$ ); 130,8 (C-3); 134,3 (C-8a); 143,0 (C-1''); 147,2 (C-4''); 159,6 (C-4'); 160,9 (1-NCHO) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )**  $m/z$  (%): 469,1  $^{35}\text{Cl}$  [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (100). **MS ( $\text{ESI}^+$ )**  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{ClN}_2\text{O}_4$ : 447,1106; encontrada: 447,1110.

**(E)-4-Cloro-3-[2-(4-etoxifenilvinil)-1,2-di-hidro-2-(4-metoxifenil)quinolina-1-carbaldeído (145f)**, sólido amarelo,  $\eta$  27% (8 mg), **p.f.** 234-236 °C



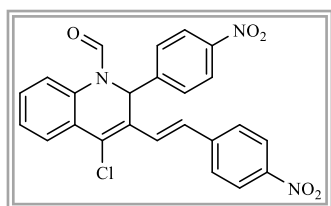
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,41 (t, 3H, 4''- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7,0 Hz); 3,70 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 4,04 (q, 2H, 4''- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $J$  7,0 Hz); 6,73 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,8 Hz); 6,74 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,2 Hz); 6,85 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,8 Hz); 6,89 (s, 1H, H-2); 7,02-7,03 (m, 1H, H-8); 7,20 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,8 Hz); 7,23-7,26 (m, 2H, H-6,7); 7,39 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  8,8 Hz); 7,40 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,2 Hz); 7,79-7,82 (m, 1H, H-5); 8,66 (s, 1H, 1-NCHO) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  14,8 (4''- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 51,8 (C-2); 55,1 (4'- $\text{OCH}_3$ ); 63,5 (4''- $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ); 114,0 (C-3'',5''); 114,7 (C-3',5'); 118,1 (C-8); 120,8 (C- $\alpha$ ); 125,6 (C-1''); 125,9 (C-5); 126,0 (C-6); 126,6 (C-4a); 128,4 (C-2'',6''); 128,8 (C-2',6'); 129,2 (C-7); 129,5 (C-1') 131,9 (C-3); 133,2 (C- $\beta$ ,8a); 133,9 (C-4); 159,3 (C-4'); 159,5 (C-4''); 161,0 (1-NCHO) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$**  calculada para  $\text{C}_{27}\text{H}_{25}\text{ClNO}_3$ : 446,1516; encontrado: 446,1517.

**(E)-4-Cloro-3-(2-fenilvinil)-1,2-di-hidro-2-(4-nitrofenil)quinolina-1-carbaldeído (145g)**, sólido laranja,  $\eta$  30% (9 mg), **p.f.** 179,9-180,7 °C



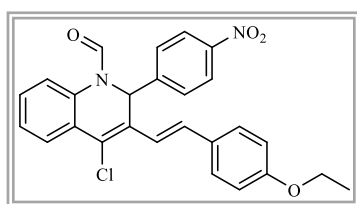
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,74 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,4 Hz); 7,04 (s, 1H, H-2); 7,04-7,07 (m, 1H, H-8); 7,29-7,38 (m, 5H, H-3'',4'',5'',6,7); 7,46-7,49 (m, 4H, H-2',6', 2'',6''); 7,60 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,4 Hz); 7,83-7,87 (m, 1H, H-5); 8,09 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,8 Hz); 8,71 (s, 1H, 1-NCHO) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  51,3 (C-2); 118,2 (C-8); 122,8 (C- $\beta$ ); 124,1 (C-3',5'); 126,1 (C-4a); 126,5 (C-6); 126,54 (C-5); 127,1 (C-2',6'); 127,7 (C-4); 128,6 (C-3',5'); 128,9 (C-3'',5''); 129,0 (C-4''); 130,0 (C-7); 130,2 (C-8a); 133,5 (C-3); 133,7 (C- $\alpha$ ); 136,1 (C-1'); 144,3 (C-1''); 147,8 (C-4'); 161,0 (1-NCHO) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%)**: 417,1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (30). **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$**  calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{18}\text{ClN}_2\text{O}_3$ : 417,0996; encontrada: 417,0999.

**(E)-4-Cloro-1,2-di-hidro-2-(4-nitrofenil)-3-[2-(4-nitrofenilvinil)]quinolina-1-carbaldeído (145h)**, óleo amarelo,  $\eta$  11%



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  6,75 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,4 Hz); 7,03 (s, 1H, H-2); 7,06-7,09 (m, 1H, H-8); 7,33-7,36 (m, 2H, H-6,7); 7,47 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  8,7 Hz); 7,60 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,7 Hz); 7,74 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,4 Hz); 7,87-7,90 (m, 1H, H-5); 8,12 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,7 Hz); 8,21 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,7 Hz) 8,72 (s, 1H, 1-NCHO) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (751,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  51,2 (C-2); 117,9 (C-8); 124,2 (C-3',5'); 124,4 (C-3'',5''); 126,3 (C-6); 126,4 (C-5); 126,6 (C-4a); 126,9 (C- $\alpha$ ); 127,5 (C-2',6'); 128,5 (C-2'',6''); 130,0 (C-3); 130,7 (C-7); 131,0 (C- $\beta$ ); 133,7 (C-4); 133,8 (C-8a); 142,2 (C-1''); 143,8 (C-1'); 147,3 (C-4''); 147,5 (C-4'); 161,0 (1-NCHO) ppm.

**(E)-4-Cloro-3-[2-(4-etoxifenilvinil)]-1,2-di-hidro-2-(4-nitrofenil)quinolina-1-carbaldeído (145i)**, óleo amarelo,  $\eta$  24% (8 mg)



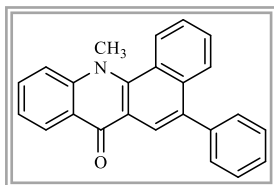
**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  1,42 (t, 3H,  $J$  7,0 Hz, 4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 4,04 (q, 2H,  $J$  7,0, 4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 6,69 (d, 1H, H- $\beta$ ,  $J$  16,4 Hz); 6,86 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,7 Hz); 7,01 (s, 1H, H-2); 7,03-7,06 (m, 1H, H-8); 7,27-7,31 (m, 2H, H-6,7); 7,40 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  8,7 Hz); 7,47 (d, 2H, H-2',6',  $J$  8,7 Hz); 7,47 (d, 1H, H- $\alpha$ ,  $J$  16,4 Hz); 7,81-7,84 (m, 1H, H-5); 8,08 (d, 2H, H-3',5',  $J$  8,7 Hz) 8,70 (s, 1H, 1-NCHO) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (751,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  14,8 (4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 51,3 (C-2); 63,6 (4''-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 114,8 (C-3'',5''); 118,2 (C-8); 120,5 (C- $\alpha$ ); 124,1 (C-3',5'); 126,2 (C-4a); 126,3 (C-5); 126,4 (C-6); 128,5 (C-2'',6''); 128,6 (C-2',6'); 128,7 (C-1''); 129,7 (C-7); 130,5 (C-3); 133,3 (C- $\beta$ ); 133,5 (C-4); 144,4 (C-1'); 147,7 (C-4'); 159,8 (C-4''); 161,1 (1-NCHO) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  calculada para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>4</sub>:** 461,1263; encontrada: 461,1261.

### 1.12. Síntese de 5-fenil-12-metilbenzo[c]acridonas

Numa mistura de (E)-2-aril-3-estiril-1-metil-4-quinolona **54** adequada (0,09 mmol) e I<sub>2</sub> (10% molar) em 1,2,4-triclorobenzeno (4,0 mL) foi colocada num reator de três tubuladuras, uma delas com um condensador. A mistura esteve sob agitação sob irradiação com uma lâmpada de alta pressão de mercúrio UV de 400 W durante 1 semana. Após este período a mistura foi colocada numa coluna de cromatografia pequena, eluindo primeiro com hexano,

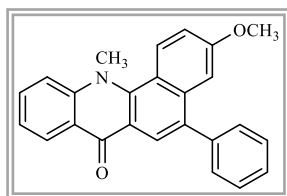
de seguida com diclorometano e por fim utilizou-se uma mistura de diclorometano: acetato de etilo (7:3) para isolar as 5-fenil-12-metilbenzo[*c*]acridonas **149** com rendimentos baixos.

**5-Fenil-12-metilbenzo[*c*]acridona (149a)**, sólido amarelo,  $\eta$  40% (12 mg), **p.f.** 182-184 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (700,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  4,25 (s, 3H, 12- $\text{NCH}_3$ ); 7,41 (dd largo, 1H, H-9,  $J$  7,0 e 8,1 Hz); 7,43-7,46 (m, 1H, H-4'); 7,51-7,53 (m, 2H, H-3',5'); 7,56-7,57 (m, 2H, H-2',6'); 7,59-7,62 (m, 2H, H-2,3); 7,70 (d, 1H, H-11,  $J$  8,1 Hz); 7,82 (ddd, 1H, H-10,  $J$  1,4; 7,0 e 8,1 Hz); 8,03-8,07 (m, 1H, H-1); 8,37-8,40 (m, 1H, H-4); 8,42 (s, 1H, H-6); 8,57 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,4 e 8,1 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  45,0 (12- $\text{NCH}_3$ ); 117,3 (C-11); 121,0 (C-6a); 122,5 (C-9); 123,0 (C-6); 124,2 (C-7a); 124,6 (C-2); 125,1 (C-12b); 127,11 (C-1); 127,14 (C-8); 127,4 (C-4'); 127,5 (C-9); 128,3 (C-4'); 128,4 (C-2',6'); 130,1 (C-3',5'); 133,4 (C-10); 135,3 (C-5); 135,9 (C-4a); 139,8 (C-1'); 143,7 (C-12a); 145,8 (C-11a); 177,8 (C-7) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%):** 336,2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (90); 358,1 [ $\text{M}+\text{Na}$ ] $^+$  (28). **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$**  calculada para  $\text{C}_{24}\text{H}_{17}\text{NO}$ : 335,1310; encontrada: 335,1312.

**5-Fenil-12-metil-3-metoxibenzo[*c*]acridona (149b)**, sólido amarelo claro,  $\eta$  21% (7 mg), **p.f.** 138-140 °C

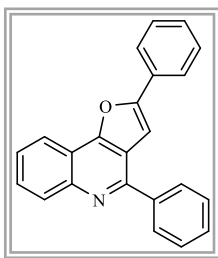


**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,82 (s, 3H, 3- $\text{OCH}_3$ ); 4,21 (s, 3H, 12- $\text{NCH}_3$ ); 7,23 (dd, 1H, H-2,  $J$  2,5 e 9,3 Hz); 7,39 (d, 1H, H-4,  $J$  2,5 Hz); 7,36-7,59 (m, 6H, H-2',3',4',5',6',9); 7,66 (d, 1H, H-11,  $J$  8,4 Hz); 7,79 (ddd, 1H, H-10,  $J$  1,6; 7,1 e 8,4 Hz); 8,29 (d, 1H, H-1,  $J$  9,3 Hz); 8,38 (s, 1H, H-6); 8,55 (dd, 1H, H-8,  $J$  1,6 e 8,4 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  45,0 (12- $\text{NCH}_3$ ); 55,3 (3- $\text{OCH}_3$ ); 106,7 (C-4); 115,7 (C-2); 117,2 (C-11); 119,6 (C-6a); 119,8 (C-7a); 122,4 (C-9); 123,8 (C-6); 124,1 (C-12); 127,0 (C-8); 127,4 (C-4'); 128,5 (C-2',6'); 129,1 (C-1); 129,9 (C-3',5'); 133,2 (C-10); 134,5 (C-4a); 137,9 (C-1'); 140,0 (C-5); 144,1 (C-12a); 145,7 (C-11a); 159,4 (C-3); 177,6 (C-7) ppm. **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$  (%):** 366,2 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100). **MS ( $\text{ESI}^+$ )  $m/z$**  calculada para  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{NO}_2$ : 365,1416; encontrada: 365,1412.

### 1.13. Síntese de 4-aryl-2-fenilfuro[3,2-*c*]quinolinas

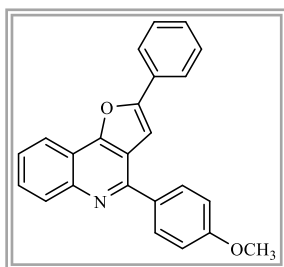
A (*E*)-2-aryl-3-estiril-1-metil-4-quinolona **54** adequada (0,05 mmol) em 1,2,4-triclorobenzeno (3 mL) foi adicionada quantidades equimolares de iodo (0,05 mmol) e a mistura foi mantida sob agitação em refluxo durante 2-3 dias. Após este período a mistura foi colocada numa coluna de cromatografia, eluindo primeiro com hexano para retirar excesso de 1,2,4-triclorobenzeno e iodo e depois diclorometano, sendo necessário utilizar uma mistura de diclorometano: acetato de etilo (9:1) para isolar as 4-aryl-2-fenilfuro[3,2-*c*]quinolinas **148a-c** com muito bons rendimentos.

**2,4-Difenilfuro[3,2-*c*]quinolina (148a)**, sólido branco,  $\eta$  92% (15 mg), **p.f.** 135-136 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  7,39 (s, 1H, H-3); 7,40-7,44 (m, 2H, H-3'',5''); 7,48-7,51 (m, 1H, H-4''); 7,51-7,53 (m, 2H, H-3',5'); 7,55-7,61 (m, 1H, H-4'); 7,65 (ddlargo, 1H, H-8,  $J$  7,0 e 8,1 Hz); 7,73 (ddd, 1H, H-7,  $J$  1,3; 7,0 e 8,1 Hz); 7,96-8,00 (m, 2H, H-2',6'); 8,09-8,12 (m, 2H, H-2'',6''); 8,28 (d, 1H, H-6,  $J$  8,1 Hz); 8,38-8,41 (m, 1H, H-9) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  101,6 (C-3); 116,4 (C-9a); 120,0 (C-9); 120,4 (C-3a); 124,9 (C-2',6'); 126,6 (C-8); 128,5 (C-7); 128,8 (C-2'',6''); 128,9 (C-3'',5''); 129,0 (C-3',5',1''); 129,4 (C-4''); 129,8 (C-6); 130,0 (C-4'); 140,0 (C-1''); 145,7 (C-5a); 154,8 (C-4); 156,3 (C-2); 157,2 (C-9b) ppm. **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  (%):** 322,1 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100). **MS (ESI $^+$ )  $m/z$  calculada para  $\text{C}_{23}\text{H}_{15}\text{NO}$ :** 321,1154; encontrada: 321,1158.

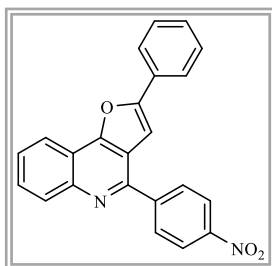
**2-Fenil-4-(4-metoxifenil)furo[3,2-*c*]quinolina (148b)**, sólido branco,  $\eta$  72% (13 mg), **p.f.** 171-172 °C



**RMN de  $^1\text{H}$  (300,13 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  3,93 (s, 3H, 4'- $\text{OCH}_3$ ); 7,14 (d, 2H, H-3'',5'',  $J$  8,7 Hz); 7,39 (s, 1H, H-3); 7,38-7,43 (m, 1H, H-4'); 7,48-7,53 (m, 2H, H-3',5'); 7,62 (ddlargo, 1H, H-8,  $J$  7,0 e 8,0 Hz); 7,71 (ddlargo, 1H, H-7,  $J$  7,0 e 8,0 Hz); 7,96-7,99 (m, 2H, H-2',6'); 8,09 (d, 2H, H-2'',6'',  $J$  8,7 Hz); 8,25 (d, 1H, H-6,  $J$  8,0 Hz); 8,37 (d, 1H, H-9,  $J$  8,0 Hz) ppm. **RMN de  $^{13}\text{C}$  (75,47 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  55,5 (4'- $\text{OCH}_3$ ); 101,7 (C-3); 114,3 (C-3'',5''); 116,1 (C-9a); 119,9 (C-9); 120,1 (C-3a); 124,9 (C-2',6'); 126,3 (C-8); 128,4 (C-7); 128,9 (C-4'); 129,0 (C-3',5'); 129,7 (C-6); 129,9 (C-1''); 130,2

(C-2'',6''); 132,2 (C-1'); 145,7 (C-5a); 153,2 (C-4); 156,1 (C-2); 156,2 (C-9b); 160,7 (C-4'') ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (%): 352,1 [M+H]<sup>+</sup> (100). **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* calculada para C<sub>24</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>2</sub>: 351,1259; encontrada: 351,1257.

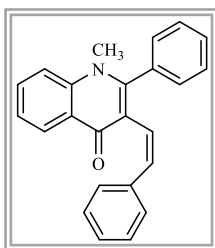
**2-Fenil-2-(4-nitrofenil)furo[3,2-*c*]quinolina (148c)**, sólido amarelo,  $\eta$  80% (15 mg), **p.f.** 254-255 °C



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  7,37 (s, 1H, H-3); 7,42-7,47 (m, 1H, H-4'); 7,51-7,56 (m, 2H, H-3',5'); 7,94-8,01 (m, 2H, H-2',6'); 7,71 (ddd, 1H, H-8, *J* 1,4; 6,9 e 8,3 Hz); 7,78 (ddd, 1H, H-7, *J* 1,4; 6,9 e 8,3 Hz); 8,29 (dlargo, 1H, H-6, *J* 8,3 Hz); 8,32 (d, 2H, H-2'',6'', *J* 8,8 Hz); 8,43 (dlargo, 1H, H-9, *J* 8,3 Hz); 8,47 (d, 2H,

H-3'',5'', *J* 8,8 Hz) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (125,76 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  100,7 (C-3); 116,5 (C-9a); 120,0 (C-9); 120,2 (C-3a); 124,1 (C-3'',5''); 125,1 (C-2',6'); 127,5 (C-8); 128,9 (C-7); 129,1 (C-3',5'); 129,4 (C-4'); 129,5 (C-1'); 129,7 (C-2'',6''); 130,2 (C-6); 145,6 (C-1''); 145,8 (C-5a); 148,3 (C-4''); 150,9 (C-4); 156,3 (C-2); 157,0 (C-9b) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (%): 367,1 [M+H]<sup>+</sup> (100). **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* calculada para C<sub>23</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>: 366,1006; encontrada: 366,1005

**(Z)-2-Fenil-3-(2-fenilvinil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (147a)**, sólido amarelo,  $\eta$  70% (12 mg), **p.f.** 105-108 °C



**RMN de <sup>1</sup>H (300,13 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  3,44 (s, 3H, 1-NCH<sub>3</sub>); 6,17 (d, 1H, H- $\alpha$ , *J* 12,1 Hz); 6,39 (d, 1H, H- $\beta$ , *J* 12,1 Hz); 6,88-6,91 (m, 2H, H-2'',6''); 7,00-7,03 (m, 2H, H-2',6'); 7,08-7,11 (m, 3H, H-3',4',5'); 7,24-7,38 (m, 3H, H-3'',4'',5''); 7,44 (t, 1H, H-6, *J* 7,6 Hz); 7,53 (dlargo, 1H, H-8, *J* 8,0 Hz); 7,72 (ddd, 1H, H-7, *J* 1,3; 7,0 e 8,0 Hz); 8,58 (dd, 1H, H-

5, *J* 1,3 e 8,0 Hz) ppm. **RMN de <sup>13</sup>C (75,47 MHz; CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  37,4 (1-NCH<sub>3</sub>); 115,8 (C-8); 119,9 (C-4a); 123,5 (C-6); 124,7 (C- $\alpha$ ); 125,8 (C-3); 126,7 (C-4''); 127,4 (C-5); 127,8 (C-3',5'); 128,4 (C-2'',6''); 128,5 (C-3'',5'', 2',6'); 128,8 (C-4'); 132,2 (C-7); 132,7 (C- $\beta$ ); 134,9 (C-1''); 137,8 (C-1'); 141,3 (C-8a); 151,4 (C-2); 176,4 (C-4) ppm.

# Capítulo 7.B

Bibliografía





## Bibliografia

- 1a)** Michael J. P.; *Nat. Prod. Rep.*; **2008**, 25, 166-187. **b)** Heeb, S.; Fletcher, M. P.; Chhabra, S. R.; Diggle, S. P.; Williams, P.; Cámara, M.; *FEMS Microbiol. Rev.*; **2011**, 247-274.
- 2a)** Varma, R. S.; Kumar, D.; *Tetrahedron Lett.*; **1998**, 39, 9113-9116. **b)** Michael, J. P.; *J. Nat. Prod. Rep.*; **1997**, 14, 605-618. **c)** Koyama, J.; Toyokuni, I.; Tagahara, K.; *Chem. Pharm. Bull.*; **1999**, 47, 1038-1039. **d)** Oliveira, F. M.; Sant'Ana, A. E. G.; Conserva, L. M.; Maia, J. G. S.; Guilhon, G. M. P.; *Phytochemistry*, **1996**, 41, 647-649. **e)** Mphahlele, M. J.; *J. Heterocycl. Chem.*; **2010**, 47, 1-13.
- 3a)** Xia, Y.; Yang, Z.-Y.; Xia, P.; Hackl, T.; Hamel, E.; Mauger, A.; Wu, J.-H.; Lee, K.-H.; *J. Med. Chem.*; **2001**, 44, 3932-3936. **b)** Xia, Y.; Yang, Z.-Y.; Xia, P.; Bastow, K. F.; Nakanishi, Y.; Nampoothiri, P.; Hamel, E.; Brossi, A.; Lee, K.-H.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2003**, 13, 2891-2893. **c)** Nakamura, S.; Kozuka, M.; Bastow, K. F.; Tokuda, H.; Nishino, H.; Suzuki, M.; Tatsuzaki, J.; Natschke, S. L. M.; Kuo, S.-C.; Lee, K.-H.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2005**, 13, 4396-4401; **d)** Cheng, Y.-Y.; Liu, C.-Y.; Tsai, M.-T.; Lin, H.-Y.; Yang, J.-S.; Wu, T.-S.; Kuo, S.-C.; Huang, L.-J.; Lee, K.-H.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2013**, 23, 5223-5227. **e)** Lee, J.-C.; Chou, L.-C.; Huang, C.-H.; Chung, J.-G.; Huang, L.-J.; Lee, K.-H.; Hung, M.-C.; Way, T.-D.; Kuo, S.-C.; *Eur. J. Pharm.*; **2011**, 670, 96-104.
- 4a)** Mitscher, L. A.; *Chem. Rev.*; **2005**, 105, 559-592. **b)** Tarushi, A.; Lafazanis, K.; Kljun, J.; Turel, I.; Pantazaki, A. A.; Psomas, G.; Kessissoglou, D. P.; *J. Inorg. Biochem.*; **2013**, 121, 53-65.
- 5a)** Cross, R. M.; "Lead Discovery and Optimization Strategies toward the Development of 4(1H)-Quinolones and 1,2,3,4-Tetrahydroacridone Analogs with Antimalarial Activity"; **2011**, University Of South Florida, Graduate School Theses and Dissertations. <http://scholarcommons-usf.edu/etd/3051>. **b)** Zhang, Y.; Clark, J. A.; Connelly, M. C.; Zhu, F.; Min, F.; Guiguemde, W. A.; Pradhan, A.; Iyer, L.; Furimsky, A.; Gow, J.; Parman, T.; Mazouni, F.; Phillips, M. A.; Kyle, D. E.; Mirsalis, J.; Guy, R. K.; *J. Med. Chem.*; **2012**, 55, 4205-4219. **c)** Cross, R. M.; Namelikonda, N. K.; Mutka, T. S.; Lisa, L.; Kyle, D. E.; Manetsch, R.; *J. Med. Chem.*; **2011**, 54, 8321-8327. **d)** Nilsen, A.; Miley, G. P.; Forquer, I. P.; Mather, M. W.; Katneni, K.; Li, Y.; Pou, S.; Pershing, A. M.; Stickles, A. M.; Ryan, E.; Kelly, J. X.; Doggett, J. S.; White, K. L.; Hinrichs, D. J.; Winter, R. W.; Charman, S. A.;

- Zakharov, L. N.; Bathurst, I.; Burrows, J. N.; Vaidya, A. B.; Riscoe, M. K.; *J. Med. Chem.*; **2014**, 57, 3818-3834.
- 6) Manfroni, G.; Gatto, B.; Tabarrini, O.; Sabatini, S.; Cecchetti, V.; Giaretta, G.; Parolin, C.; Vecchio, C. D.; Calistri, A.; Palumbo, M.; Fravolini, A.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2009**, 19, 714-717.
- 7) Hadjeri, M.; Peiller, E.-L.; Beney, C.; Deka, N.; Lawson, M. A.; Dumontet, C.; Boumendjel, A.; *J. Med. Chem.*; **2004**, 47, 4964-4970.
- 8a) Golub, A. G.; Yakovenko, O. Ya; Bdzhola, V. G.; Sapelkin, V. M.; Zien, P.; Yarmoluk, S. M.; *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6443-6450. b) Drlica, K.; Zhao, X.; *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*; **1997**, 61, 377-392. c) Robinson, M. J.; Martin, B. A.; Gootz, T. D.; McGuirk, P. R.; Moynihan, M.; Sutcliffe, J. A.; Osheroff, N.; *J. Biol. Chem.*; **1991**, 266, 14585-14592. d) Shou, K.-J.; Li, J.; Jin, Y.; Lv, Y.-W.; *Chem. Pharm. Bull.*; **2013**, 61, 631-636.
- 9a) Andriole V. T.; *Overview of Quinolone Development*, **2005**, 41, Suppl. 2, S113-S119. b) Andersson, M. I.; MacGowan, A. P.; *J. Antimicrob. Chemoth.*; **2003**, 51, Suppl. S1, 1-11. c) King, D. E.; Malone, R.; Lilley, S. H.; *Am. Fam. Physician*, **2000**, 61, 2741-2748.
- 10a) (patentes, por exemplo) Kuo, S.-C.; Teng, C.-M.; Lee, K.-H.; Huang, L.-J.; Chou, L.-C.; Chang, C.-S.; Sun, C.-M.; Wu, T.-S.; Pan, S.-L.; Way, T.-D.; Lee, J.-C.; Chung, J.-G.; Yang, J.-S.; Chen, C.-T.; Huang, C.-C.; Huang, S.-M.; 2-Selenophene-4-quinolones as anticancer agentes; **2013**, US 2013/0253006 A1. b) Wu, T.-S.; Pan, S.-L.; Way, T.-D.; Lee, J.-C.; Yang, J.-S.; Chen, C.-T.; Huang, C.-C.; Chou, L.-C.; Kuo, S.-C.; Teng, C.-M.; Lee, K.-H.; Huang, L.-J.; Huang, S.-M.; Chang, C.-S.; Sun, C.-M.; Derivatives of 2-aryl-4-quinolones having na aminoalkyl group as anticancer agents; **2012**, EP 2455369 B1. c) Darro, F.; Frydman, A.; Guillaumet, G.; Joseph, B.; Kiss, R.; Use of 2-and 4-quinolones for inhibiting intimal neo-proliferation; **2000**, WO2002022074 A3.
- 11) Boteva, A. A.; Krasnykh, O. P.; *Chem. Heterocycl. Comp.*; **2009**, 45, 757-785 e referências citadas no artigo.
- 12) Tois, J.; Vahermo, M.; Koskinen, A.; *Tetrahedron Lett.*; **2005**, 46, 735-737.
- 13) Mitsos, C.; Zografos, A.; Igglessi-Markopoulou, O.; *Chem. Pharm. Bull.*; **2000**, 48, 211-214.
- 14a) Sui, Z.; Nguyen, V. N.; Altom, J.; Fernandez, J.; Hilliard, J. J.; Bernstein, J. I.; Barrett, J. F.; Ohemeng, K. A.; *Eur. J. Med. Chem.*; **1999**, 34, 381-387. b) Beney, C.; Hadjeri, M.; Mariotte, A.-M.; Boumendjel, A.; *Tetrahedron Lett.*; **2000**, 41, 7037-7039. c) Almeida A. I.

- S.; Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; *Synlett*, **2008**, 17, 2593-2596. **d)** Xia, Y.; Yang, Z.-Y.; Hackl, T.; Hamel, E.; Mauger, A.; Wu, J.-H.; Lee, K.-H.; *J. Med. Chem.*; **2001**, 44, 3932-3936. **e)** Hadjeri, M.; Peiller, E.-L.; Beney, C.; Deka, N.; Lawson, M. A.; Dumontet, C.; Boumendjel, A.; *J. Med. Chem.*; **2004**, 47, 4964-4970. **f)** Mphahlele, M. J.; El-Nahas, A. M.; *J. Mol. Struct.*; **2004**, 688, 129-136. **g)** Jones, C. P.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L.; *J. Org. Chem.*; **2007**, 72, 7968-7973.
- 15)** Hadjeri, M.; Mariette, A.-M.; Boumendjel, A.; *Chem. Pharm. Bull.*; **2001**, 49, 1352-1355.
- 16)** Stern, E.; Millet, R.; Depreux, P.; Hénichart, J.-P.; *Tetrahedron Lett.*; **2004**, 45, 9257-9259.
- 17a)** Golub, A. G.; Yakovenko O. Y.; Bdzhola, V. G.; Sapelkin, V. M.; Zien P.; Yarmoluk, S. M.; *J. Med. Chem.*; **2006**, 49, 6443-6450. **b)** Horchler, C. L.; McCauley, J. P.; Hall, J. E.; Snyder, D. H.; Moore, W. C.; Hudzik, T. J.; Chapdelaine, M. J.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2007**, 15, 939-950. **c)** Carla, A.; Palomba, M.; Paglietti, G.; Molicotti, P.; Paglietti, B.; Cannas, S.; Zanetti S.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.*; **2007**, 17, 4791-4794.
- 18)** Abele, E.; Abele, R.; Rubina, K.; Lukevics, E.; *Chem. Heterocycl. Comp.*; **2005**, 41, 137-162.
- 19a)** Torii, S.; Okumoto, H.; Xu, L. H.; *Tetrahedron Lett.*; **1991**, 32, 237-240. **b)** Kalinin, V. N.; Shostakovsky, M. V. Ponomaryov, A. B.; *Tetrahedron Lett.*; **1992**, 33, 373-376.
- 20)** Ding, D.; Li, X.; Wang, X.; Du, Y.; Shen, J; *Tetrahedron Lett.*; **2006**, 47, 6997-6999.
- 21)** Jones, C. P.; Anderson, K. W.; Buchwald, S. L.; *J. Org. Chem.*; **2007**, 72, 7968-7973.
- 22)** Huang, J.; Chen, Y.; King, A. O.; Dilmeghani, M.; Larsen, R. D.; Faul, M. M.; *Org. Lett.*; **2008**, 10, 2609-2612.
- 23)** Lee, J. I.; Youn, J. S.; *Bull. Korean Chem. Soc.*; **2008**, 29, 1853-1856.
- 24)** Pande, G. B.; Kendre, K. L.; Shirodkar, S. G.; *Golden Res. Thoughts*; **2013**, 2, 1-4
- 25)** Almeida A. I. S.; Silva. A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Synlett*, **2010**, 3, 462-466.
- 26)** Park, M.-S.; Lee, J.-I.; *Bull. Korean, Chem. Soc.*; **2004**, 25, 1269-1272.
- 27a)** Varma, R. S.; Saini, R. K.; *Synlett*; **1997**, 857-856. **b)** Vaz, P. A. A. M.; Estudos de síntese e transformação de novos derivados de 4-quinolonas; **2010**, Tese de mestrado, Universidade de Aveiro.
- 28)** Castaing, M.; Wason, S. L.; Estepa, B.; Hooper, J. F.; Willis, M. C.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2013**, 52, 13280-13283.

- 29)** Chandrasekhar, S.; Vijeender, K.; Sridhar, C.; *Tetrahedron Lett.*; **2007**, 48, 4935-4937.
- 30a)** Kerry M. A.; Boyd, G. W.; Mackay, S. P.; Meth-Cohn O.; Platt, L.; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*; **1999**, 2315-2321. **b)** Srivastava, A.; Singh, R. M.; *Indian J. Chem.*; **2005**, 44B, 1868-1875. **c)** Mahata, P.K.; Venkatesh, C.; Kumar, U. K. S.; Ila, H.; Junjappa, H.; *J. Org. Chem.*; **2003**, 68, 3966-3975. **d)** Abass, M.; Mostafa, B. B.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2005**, 13, 6133-6144. **e)** Asthana, M.; Sharma, N.; Kumar, R.; Singh, J. B.; Singh, R.; *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 378-4381. **f)** Addullah, M. I.; Mahmood, A.; Madni, M.; Masood, S.; Kashif, M.; *Bioorg. Chem.*; **2014**, 54, 31-37.
- 31)** Momeni, M. J.; Behzadi, H.; Roonasi, P.; Sadjadi, S. A. S.; Mousavi-Khoshdeld, S. M.; Mousavi, S. V.; *Res. Chem. Intermed.*, August **2014**, DOI 10.1007/s11164-1777-4.
- 32)** Wu, T.-S.; Chang, F.-C.; Wu, P.-L.; *Phytochemistry*; **1995**, 39, 1453-1457.
- 33)** Akila, S.; Selvi, S.; Balasubramanian, K.; *Tetrahedron*, **2001**, 57, 3465-3469.
- 34a)** Coelho, A.; El-Maatougui, A.; Raviña, E.; Cavaleiro, J. A. S.; Silva, A. M. S.; *Synlett*, **2006**, 3324. **b)** Seixas, R. S. G. R.; Silva, A. M. S.; Alkorta, I.; Elguero, J.; *Monatsh. Chem.*, **2011**, 142, 731-742
- 35)** Stern, E.; Muccioli, G. G.; Bosier, B.; Hamtiaux, L.; Millet, R.; Poupaert, J. H.; Hénichart, J.-P.; Depreux, P.; Goossens, J.-F.; Lambert, D. M.; *J. Med. Chem.*; **2007**, 50, 5471-5484.
- 36a)** Pesci, E.C.; Milbank, J. B. J.; Pearson, J. P.; McKnight, S.; Kende, A. S.; Greenberg E. P.; Iglewski, B. H.; *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, **1999**, 96, 11229-11234. **b)** Hodgkinson, J. T.; Galloway, W. R. J. D.; Saraf, S.; Baxendale, I. R.; Ley, S. V.; Ladlow, M.; Welch, M.; Spring, D. R.; *Org. Biomol. Chem.*; **2011**, 9, 57-61.
- 37)** Hamama, W. S.; Hassanien, A. E.-D. E.; Zoorob, H. H.; *Synth. Comm.*; **2014**, 44, 1833-1858.
- 38)** Chatterjee, A.; Cutler, S. J.; Khan, I. A.; Williamson, J. S.; *Mol. Divers*; **2014**, 18, 51-59.
- 39)** Seixas, R. S. G. R.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Synlett*, **2010**, 2565-2570.
- 40)** Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Synlett*, **2010**, 2257-2262
- 41a)** Kumar, R.; Kumari, M.; *J. Chem. Pharm. Res.*; **2011**, 3, 217-230. **b)** Parikh, P.K.; Marvaniya, H. M.; Sem, D. J.; *Int. J. Drug Dev. Res.*; **2011**, 3, 44-50.
- 42)** Sepúlveda, C. S.; Fascio, M. L.; García, C.C.; D'accorso, N. B.; Damonte, E. B.; *Curr. Med Chem.*; **2013**, 20, 2402-2414.

- 43)** Michael, J. P.; *Nat. Prod. Rep.*; **2005**, 22, 627-646.
- 44a)** Mai, H. D. T.; Gaslonde, T.; Michel, S.; Tillequin, F.; Koch, M.; Bongui, J.-B.; Elomri, A.; Seguin, E.; Pfeiffer, B.; Renard, P.; David-Cordonnier, M.-H.; Laine, W.; Bailly, C.; Kraus-Berthier, L.; Léonce, S.; Hickman, J. A.; Pierré, A.; *J. Med. Chem.*; **2003**, 46, 3072-3082. **b)** Tillequin, F.; *Phytochem. Rev.*; **2002**, 1, 355-368.
- 45)** Brader, G.; Bacher, M.; Greger, H.; Hofer, O.; *Phytochemistry*.; **1996**, 42, 881-884.
- 46)** Kumar, S.; Raj, K.; Khare, P.; *Indian J. Chem.*; **2009**, 48B, 291-294.
- 47)** Kuzovkina, I.; Al'terman, I.; Schneider, B.; *Phytochemistry*.; **2004**, 65, 1095-1100.
- 48a)** Phetkul, U.; Wanlaso, N.; Mahabusarakam, W.; Phongpaichit, S.; Carroll, A. R.; *Nat Prod. Res.*; **2013**, 27, 1922-1926. **b)** Yang, Y.-Y.; Yang, W.; Zuo, W.-J.; Zeng, Y.-B.; Liu, S.-B.; Mei, W.-L.; Dai, H.-F.; *J. Asian Nat. Prod. Res.*; **2013**, 15, 899-904.
- 49a)** Bongui, J.-B.; Elomri, A.; Cahard, D.; Tillequin, F.; Pfeiffer, B.; Pierré, A.; Seguin, E.; *Chem. Pharm. Bull.*; **2005**, 53, 1540-1546. **b)** Nguyen, H.T.; Lallemand, M.-C.; Boutefnouchet, S.; Michel, S.; Tillequin, F.; *J. Nat. Prod.*; **2009**, 72, 527-539.
- 50)** Nikolov, P.; Petkova, I.; Köhler, G.; Stojanov, S.; *J. Mol. Struct.*; **1998**, 448, 247-254.
- 51a)** Smith, J. A.; West, R. M.; Allen, M.; *J. Fluoresc.*; **2004**, 14, 151-171. **b)** Saito, Y.; Hanawa, K.; Bag, S. S.; Motegi, K.; Saito, I.; *Nucleic. Acids Symp. Ser.*; **2006**, 50, 181-182.
- 52)** Burdeska, K.; Schwander, H.; "Nitro acridone dyes"; United State Patent; **1977**, Patent n° US4033965 A.
- 53)** Sakong, C.; Kim, Y. D.; Choi, J.-H.; Yoon, C.; Kim, J. P.; *Dyes and Pigments*; **2011**, 88, 166-173.
- 54a)** Faller, T.; Hutton, K.; Okafo, G.; Gribble, A.; Camilleri, P.; Games, D.E.; *Chem. Commun.*; **1997**, 16, 1529-1530. **b)** Bahr, N.; Tierney, E.; Reymond, J.-L.; *Tetrahedron Lett.*; **1997**, 38, 1489-1492. **c)** Yu, J.; Yang, H.; Jiang, Y.; Fu, H.; *Chem. Eur. J.*; **2013**, 19, 4271-4277.
- 55)** Świst, A.; Cabaj, J.; Sołoducho, J.; Data, P.; Łapkowski, M.; *Synth. Metals*; **2013**, 180, 1-8.
- 56a)** Delmas, F.; Avellaneda, A.; Giorgio, C.D.; Robin, M.; Clercq, E. D.; Timon-David, P.; Galy, J.-P.; *Eur. J. Med. Chem.*; **2004**, 39, 685-690. **b)** Santos, D. A. P. dos; Vieira, P. C.; Silva, M. F. das G. F.; Fernandes, J. B.; Rattray, L.; Croft, S. L.; *J. Braz. Chem. Soc.*; **2009**, 20, 644-651. **c)** Winter R. W.; Kelly, J. X.; Smilkstein, M. J.; Dodean, R.; Bagby, G. C.; Rathbun, R. K.; Levin, J. I.; Hinrichs, D.; Riscoe, M. K.; *Exp. Parasitol.*; **2006**, 114, 47-56.

- d)** Fernández-Calienes, A.; Pellón, R.; Docampo, M.; Fascio, M.; D'Accorso, N.; Maes, L.; Mendiola, J.; Monzote, L.; Gille, L.; Rojas, L.; *Biomed. Pharmacother.*; **2011**, 65, 210-214.
- 57)** Boumendjel, A.; Macalou, S.; Ahmed-Belkacem, A.; Blanc, M.; Pietro, A. D.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2007**, 15, 2892-2897.
- 58)** Mayur, Y. C.; Zaheeruddin, Peters, G. J.; Lemos, C.; Kathmann, L.; Prasad, V. V. S. R.; *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*; **2009**, 342, 640-650.
- 59)** Ngoumfo, R. M.; Jouda, J.-B.; Mouafo, F. T.; Komguem, J.; Mbazoa, C. D.; Shiao, T.C.; Choudhary, M. I.; Laatsch, H.; Legault, J.; Pichette, A.; Roy, R.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2010**, 18, 3601-3605.
- 60)** Putic A.; Stecher, L.; Prinz, H.; Müller, K.; *Eur. J. Med. Chem.*; **2010**, 45, 5345-5352.
- 61a)** Stankiewicz-Drogon, A.; Palchykovska, L. G.; Kostina, V. G.; Alexeeva, I. V.; Shved, A. D.; Boguszezewska-Chachulska, A. M.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2008**, 16, 8846-8852. **b)** Goodell, J. R.; Madhok, A. A.; Hiasa, H.; Ferguson, D. M.; *Bioor. Med. Chem.*; **2006**, 14, 5467-5480. **c)** Bernardino, A. M. R.; Castro, H. C.; Frugulhetti, I. C. P. P.; Loureiro, N. I. V.; Azevedo, A. R.; Pinheiro, L. C. S.; Souza, T. M. L.; Giongo, V.; Passamani, F.; Magalhães, U. O.; Albuquerque, M.G. Cabral, L. M.; Rodrigues, C. R.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2008**, 16, 313-321. **d)** Zarubaev, V. V.; Slita, A. V.; Krivitskaya, V. Z.; Sirotkin, A. K.; Kovalenko, A. L.; Chatterjee, N. K.; *Antiviral Res.*; **2003**, 58, 131-137. **e)** Lowden, C. T.; Bastow, K.F.; *Antiviral Res.*; **2003**, 59, 143-154.
- 62a)** Krishnegowda, G.; Thimmaiah, P.; Hegde, R.; Dass, C.; Houghton, P. J.; Thimmaiah, K. N.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2002**, 10, 2367-2380. **b)** Hegde, R.; Thimmaiah, P.; Yerigeri, M. C.; Krishnegowda, G.; Thimmaiah, K. N.; Houghton, P. J.; *Eur. J. Med. Chem.*; **2004**, 39, 161-177.
- 63)** Cholewiński, G.; Dzierzbicka, K.; Kołodziejczyk, A. M.; *Pharmacol. Rep.*; **2011**, 63, 305-336.
- 64)** Marques, E. F.; Bueno, M. A.; Duarte, P. D.; Silva, L. R. S. P.; Martinelli, A. M.; Santos, C. Y. dos; Severino, R. P.; Brömme, D.; Vieira, P. C.; Corrêa, A. G.; *Eur. J. Med. Chem.*; **2012**, 54, 10-21.
- 65)** MacNeil, S. L.; Gray, M.; Gusev, D. G.; Briggs, L.E.; Snieckus, V.; *J. Org. Chem.*; **2008**, 73, 9710-9719.

- 66a)** Zhao, J. Z.; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.*; **2007**, 72, 583-588. **b)** Pintori, D. G.; Greaney, M. F.; *Org. Lett.*; **2010**, 12, 168-171. **c)** Dubrovskiy, A. V.; Larock, R. C.; *J. Org. Chem.*; **2012**, 77, 11232-11256.
- 67a)** Yu, J. Yang, H.; Jiang, Y.; Fu, H.; *Chem. Eur. J.*; **2013**, 19, 4271-4277. **b)** Zhou, W.; Yang, Y.; Liu, Y.; Deng, G.-J.; *Green Chem.*; **2013**, 15, 76-80.
- 68)** Li, X.-A.; Wang, H.-L.; Yang, S.-D.; *Org. Lett.*; **2013**, 15, 1794-1797.
- 69)** Seixas, R. S. G. R.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; *Synlett*, **2008**, 3193-3197.
- 70)** Silva, V. L. M.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *Tetrahedron*, **2014**, 70, 5310-5320.
- 71a)** Michael, J. P.; *Nat. Prod. Rep.*; **2003**, 20, 476-493. **b)** Ayafor, J. F.; Okogun, J. I.; *J. Chem. Perkin. Trans I*; **1982**, 909-916.
- 72a)** Zhang, Z.; Zhang, Q.; Sun, S.; Xiong, T.; Liu, Q.; *Angew. Chem. Int. Ed.*; **2007**, 46, 1726-1729. **b)** Venkataraman, S.; Barange, D. K.; Pal, M.; *Tetrahedron Lett.*; **2006**, 47, 7317-7322. **c)** Chen, Y.-L.; Chen, I.-L.; Wang, T.-C.; Han, C.-H.; Tzeng, C.-C.; *Eur. J. Med. Chem.*; **2005**, 40, 928-934.
- 73)** Moulis, C.; Wirasutisna, K. R.; Gleye, J.; Loiseau, P.; Stanislas, E.; Moretti, C.; *Phytochemistry*; **1983**, 22, 2095-2096.
- 74a)** Grundon, M. F.; *Nat. Prod. Rep.*; **1987**, 225-236. **b)** Bar, G.; Parsons, A. F.; Thomas, C. B.; *Tetrahedron Lett.*; **2000**, 41, 7751-7755. **c)** Lee, Y. R.; Kim, B. S.; Kweon, H. I.; *Tetrahedron*; **2000**, 56, 3867-3874.
- 75a)** Basco, L. K.; Mitaku, S.; Skaltsounis, A. L.; Ravelomanantsoa, N.; Tillequin, F.; Koch, M.; Bras, J. L.; *J. Antimicrob. Agents Chemother.*; **1994**, 38, 1169-1171. **b)** Chen, Y.-L.; Chen, I.-L.; Lu, C.-M.; Tzeng, C.-C.; Tsao, L.-T.; Wang, J.-P.; *Bioorg. Med. Chem.*; **2004**, 12, 387-392. **c)** Huang, Y.-B.; Wu, P.-C.; Hsu, M.-W.; Chen, Y.-L.; Tzeng, C.-C.; Tsai, Y.-H.; *J. Pharm. Biomed. Anal.*; **2005**, 38, 551-555. **d)** Chen, Y.-L.; Chen, I.-L.; Wang, T.-C.; Han, C.-H.; Tzeng, C.-C.; *Eur. J. Med. Chem.*; **2005**, 40, 928-934. **e)** Butenschon, I.; Moller, K.; Hansel, W.; *J. Med. Chem.*; **2001**, 44, 1249-1256. **f)** Chosson, E.; Guguen-Guillouzo, C.; Glaise, D.; Picot, L.; Seguin, E.; Besson, T.; *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*; **2008**, 23, 704-707. **g)** Dolabela, M. F.; Oliveira, S. G.; Nascimento, J. M.; Peres, J. M.; Wagner, H.; Póvoa, M. M.; Oliveira, A. B.; *Phytomed.*; **2008**, 15, 367-372.
- 76)** Kraus, G. A.; Ridgeway, J.; *J. Org. Chem.*; **1994**, 59, 4735-4737.

- 77) Lindahl, K.-F.; Carroll, A.; Quinn, R. J.; Ripper, J. A.; *Tetrahedron Lett.*; **2006**, 47, 7493-7495.
- 78) Kokatla, H. P.; Sil, D.; Malladi, S. S.; Balakrishna, R.; Hermanson, A. R.; Fox, L. M.; Wang, X.; Dixit, A.; David, S. A.; *J. Med. Chem.*; **2013**, 56, 6871-6885.
- 79a) Campos, L. S.; Mourato, M.; *Nomenclatura dos Compostos Orgânico*; **2002**, Escolar Editora, Lisboa, 2ª edição. b) Fernandes, A. C.; Herold, B.; Maia, H.; Rauter, A. P.; Rodrigues, J. A. R.; *Guia IUPAC para a nomenclatura de compostos orgânicos*; **2002**; Lidel-edições técnicas, lda, Lisboa. c) International Union of Pure and Applied Chemistry, consultado no dia 13/12/2014, <http://www.chem.qmul.ac.uk/iupac/>
- 80) Tomé A.; *Introdução à nomenclatura dos compostos orgânicos*; **2010**, Escolar Editora, Lisboa, pg.39-43.
- 81) Almeida, A. I. S.; *Síntese e transformação de 4-quinolonas e quinolinas*; **2012**, Tese de Doutoramento, Universidade de Aveiro, Departamento de Química.